COUNTWAY LIBRARY
HC 3ZJX X

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

ARBEITEN

AUF DEM GEBIETE

DER

PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

UND

BACTERIOLOGIE

AUS DEM

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN INSTITUT ZU TÜBINGEN

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. P. von BAUMGARTEN
o. ö. Professor der Pathologie an der Universität Tübingen

Zweiter Band

Mit 1 Textabbildung und 13 Steindrucktafeln

BRAUNSCHWEIG
HARALD BRUHN
Verlagsbuchhandlung für Naturwissenschaft und Medicin
1894-1899

BOSTON MEDICAL
FEB 17 1920
LIBRARY

CATALOGUED
FEB 17 1920
M.E.C.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/arbeitenaufdemge0002unse

Inhalt

Seite

Apostolopoulos, Dr. G. B., Zur Histologie der Pseudotuberkulose . . 198

Askanazy, Privatdocent Dr. Max, Ueber multiple Neurofibrome in der Wand des Magendarmkanals 452

Baumgarten, Prof. Dr. P., Ueber recidivirende Tuberkulose nach Behandlung mit Tuberkulin 91

Baumgarten, Prof. Dr. P., Ueber ein Kehlkopfcarcinom combinirt mit den histologischen Erscheinungen der Tuberkulose 163

Baumgarten, Prof. Dr. P., Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose 499

Brückmann, Dr. P., Ein Fall von Lymphdrüsen- und Bauchfellstuberkulose, combinirt mit myelo- und lieno-lymphatischer Leukämie . 468

Crone, Dr. W., Ein Beitrag zur Lehre vom Lupus-Carcinom (Tuberkulo-Carcinom. Beschreibung eines Falles von ‚Tuberkulo-Carcinom' des Kehlkopfs 144

Czaplewski, Dr. E., und **Dr. F. Roloff,** Ueber den Heilwerth des Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös inficirten Kaninchen und Meerschweinchen 1

Dahmer, Dr. R., Untersuchungen über das Vorkommen von Streptokokken im Blut und inneren Organen von Diphtheriekranken . . 262

Fausel, Dr. M., Ein Fall von Sarkom der Nierenkapsel 234

Fleischer, Dr. B., Ueber einen Fall von Acranie mit Amnionverwachsung und seitlicher Nasenspalte, und über einen Fall von Nothencephalie 430

Gaiser, Dr. R., Zum Identitätsnachweis von Perlsucht und Tuberkulose 368

Grunert, Dr. F., Experimentelle Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns bei Tauben 390

Henke Dr. F., Ueber Desinfection inficirter Hände und die Frage der Nothwendigkeit der geburtshilflichen Abstinenz 105

Henke, Dr. F., Beitrag zur Frage der intrauterinen Infection der Frucht mit Tuberkelbacillen 268

Henke, Dr. F., Beitrag zur Bacteriologie der acuten primären Cerebrospinalmeningitis 279

Henke, Dr. F., Die experimentelle Erzeugung von Diphtherie bei Thieren durch die Loeffler'schen Diphtheriebacillen 321

Holzinger, Dr. E., Zur Casuistik der perforirenden Sarkome der Dura mater 211

Seite

Honsell, Dr. B., Zur Frage der Cholera-Uebertragung durch die Luft . 306
Honsell, Dr. B., Ein Fall von Pneumokokkeninfection des Auges . . . 313
Honsell, Dr. B., Ueber Differentialfärbung zwischen Tuberkelbacillen und den Bacillen des Smegmas 317
Kelber, Dr. E., Ueber die Wirkung todter Tuberkelbacillen 378
Kerlé, Dr. K., Beitrag zur Aetiologie der Meningitis tuberculosa . . . 293
Kutsche, Dr. P., Ueber einen Fall von multiplem Echinokokkus des Gehirns 225
Lippert, Dr. H., Ueber Amyloïdentartung nach recurrirender Endocarditis 408
Mahler, Dr. E., Ein Beitrag zur Theorie der Hemicephalie 421
Roloff, Dr. F., Ueber die Rolle des Pleuroperitonealendothels bei der Entstehung bindegewebiger Adhäsionen 171
Roloff, Dr. F., Combination der Weigert'schen Fibrinfärbung mit der Färbung auf Tuberkelbacillen 261
Schittenhelm, Dr. A., Ein Fall von vollständiger Agenesie des Vorder-, Mittel- und Zwischenhirns 444
Walz, Dr. K., Ueber die Beziehungen der lymphatischen Leukämie (‚Lymphocytenleukämie') zum Knochenmark und zum reticulären Gewebe 478
Werneck de Aquilar, Dr. A., Ueber Fibrinbildung bei den verschiedenen anatomischen Producten der Tuberkulose 245

Ueber den Heilwerth des Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös inficirten Kaninchen und Meerschweinchen

Von

Dr. E. Czaplewski und **Dr. F. Roloff**
Assistenzärzten am pathologischen Institut zu Tübingen*.

Einleitung.

Im Folgenden geben wir die Beläge und ausführlichen Protocolle zu den Experimenten mit Tuberkulin an mit Tuberkulose inficirten Kaninchen und Meerschweinchen, über deren Ausfall wir bereits an anderer Stelle[1] in einer vorläufigen Mittheilung berichtet haben. Die Versuche wurden, wie wir schon in der vorläufigen Mittheilung hervorhoben, in der Absicht unternommen, die Angaben von Dönitz[2] und Pfuhl[3] über Tuberkulinbehandlung tuberkulöser Kaninchen und Meerschweinchen einer Nachprüfung zu unterziehen. Es sei uns hier gestattet, unserm hochverehrten Chef, Herrn Prof. Baumgarten, auf dessen Wunsch und unter dessen Augen diese Versuche begonnen und zu Ende geführt wurden, für das grosse Interesse, das er unserer Arbeit entgegenbrachte und die liberale Förderung, die er unsern Versuchen zu Theil werden liess, auch an dieser Stelle unsern innigsten Dank auszusprechen.

*) Herr Dr. Czaplewski ist mittlerweile nach Hamburg zur Uebernahme einer Assistenzarzt-Stelle an dem Hamburger „Hygienischen Institut" übergesiedelt. *Baumgarten.*

[1]) Czaplewski, E., und F. Roloff, Beiträge zur Kenntniss der Tuberkulinwirkung bei der experimentellen Tuberkulose der Kaninchen und Meerschweine: Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 29.

[2]) Dönitz, W., Ueber die Wirkung des Tuberkulins auf die experimentelle Augentuberkulose des Kaninchens [Vortrag, gehalten in der Gesellschaft der Charité-Aerzte]: Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 47.

[3]) Pfuhl, E., Beitrag zur Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Tuberkulinum Kochii: Zeitschr. f. Hygiene Bd. XI, 1892, Heft 2.

I. Versuchsserie.

Am 30. November 1891 werden 4 noch nicht ausgewachsene albinotische Kaninchen in beide vordere Augenkammern inficirt mit je einem über stecknadelkopfgrossen Bröckel einer üppig gewachsenen Glycerin-Agar-Reincultur von Tuberkelbacillen, welche am 3. X. 91 angelegt worden war. Die Impfung wurde mittels Einstichs mit der Lanzette am oberen Corneo-Scleral-Rand gemacht. Die Versuchsanordnung war folgende:

Thier a, 1850 g schwer, dient als Controlthier.

Thier b, 1320 g schwer, zur Behandlung nach Dönitz bestimmt, welche nach folgendem Schema durchgeführt wurde: Tägliche Injection (Beginn und Schluss s. Tabelle), nach je 3 Tagen steigende Dosis. Die Dosen betragen der Reihe nach: 0,005, 0,01, 0,02, 0,04, 0,08, 0,1, 0,2 0,3 (diese Dosis kam nur 2mal zur Anwendung). Somit erhielt das Thier in 23 Tagen im Ganzen 1,965 g Tuberkulin.

Thier c, 1500 g schwer, wird inficirt mit der gleichen Menge von derselben Cultur, nachdem die Bröckel 2 Tage lang im Brutschrank in reinem Tuberkulin gelegen hatten, und dann mehrfach mit sterilisirtem destillirtem Wasser abgewaschen worden waren.

Thier d, 1350 g schwer, wird ebenso wie c inficirt. Diese beiden Thiere bleiben unbehandelt.

Uebersichtstabelle zu Versuchsserie I.

No.	Thier	Geimpft den	Der Behandlung Art	Der Behandlung Dauer	Lebensdauer p. Inf.	Sectionsbefund	Anfangsgewicht	Endgewicht
(25)[1] a	Albinotische Kaninchen	30/XI 91 intraocular mit Tuberkelreincultur	unbehandelt Controlthier	—	getödtet 1/III 92	Keine Allgemeintuberkulose	1850	2110
(26) c		dito	1,965 Tuberkulin 0,005—0,3	15/XII 91 — 7/II 92	dito	doppelseit. Phthisis bulbi	1320	2210
(27) d		30/XI 91 intraocular mit tuberkulinisirter Tuberkelreincultur	unbehandelt	—	dito		1500	1930
(28) b		dito	dito	—	dito		1350	2060

[1]) Die Nummern der Thiere sind diejenigen, unter welchen sie in den Protokollen ursprünglich notirt waren, während die dabeistehenden Buchstaben der Reihenfolge entsprechen, wie sie der besseren Uebersicht halber in den folgenden Tabellen eingehalten worden ist.

Verlaufstabelle zu Versuchsserie I.

Datum	a Controlthier	b nach Dönitz behandelt	c mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft	d mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft
3/XII 91	Beide Augen verklebt. *L. A.* Beginnender Pannus oben; Iris stark injicirt und geschwellt, Pupille verzogen, weisslich gelbe Trübung um die Impfmasse. *R. A.* Cornea leicht getrübt, enthält einen kleinen Abscess; sonst wie L. A.	*L. A.* Starke Ciliar-Injection am oberen Rand. Vordere Kammer fast aufgehoben, Pupille sehr enge. Starke Cornea-Trübung. Iris stark verfärbt und radiär gewulstet. Vordere Kammerbucht in ob. Drittel mit weisslich grauem Exsudat ausgefüllt. *R. A.* ebenso wie links, nur Cornea-Trübung intensiver. Pupille sehr eng; circuläre Synechie.	Reaction weit stärker als bei a. *L. A.* Deutlicher Exophthalmus. Sehr starke episklerale und Ciliarinjection oben. Vordere Kammer sehr tief, Pupille weit. Eitrige Massen im Pupillargebiet, von oben vorgeschoben. Cornea getrübt. Hypopyon. Starke Conjunctivitis. *R. A.* Dasselbe, nur schwächer. Kein Hypopyon. Iritis plastica, Iridocyclitis. Vorderkammer flach. Punktförmige eitrige Exsudate in der Cornea um die Tuberkelmassen. Obere Hälfte der Iris bes. entsprechend der Mitte des Schnittes stark verfärbt u. verdickt.	Starke katarrhal. Conjunctivitis und Blepharitis. *L. A.* Weniger intensiver Process als rechts. Iris an der Grenze des Exsudats deutlich geschwollen und in radiäre wulstige Falten gelegt; minimes Hypopyon. *R. A.* Pericorneale Injection oben; leichte chemotische Schwellung. Starke Trübung d. Cornea in dreieckiger Form mit Spitze nach unten, scheint aus einem eitrigen Exsudat zu bestehen, das der Hinterfläche der Cornea angelagert ist. Pupille weit, quer elliptisch verzogen.

Datum	a Controlthier	b nach Dönitz behandelt	c mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft	d
5/XII 91	*L. A.* Oben Rand-Pannus, an Impfstelle etwas unterbrochen, diese eingedellt. Cornea in oberer Hälfte leicht getrübt. Vorderkammer nicht tief. Pupille mittelweit. Iris gefaltet, injicirt. Von dem Exsudat an der Impfstelle geht ein schleierartiges Exsudat im Bogen üb. die Pupille hinweg; am hintern Ende desselben ein weisses Knötchen. *R. A.* ebenso, nur fehlt das Knötchen. Geringe Conjunctivitis.	*L. A.* Starker Pannus an der etwas prominenten Impfstelle; Hornhaut in oberer Hälfte getrübt. Iris gewulstet, stark injicirt. Pupille eng. Conjunctivitis. An Impfstelle Durchbruch nahe. *R. A.* Starker tiefrother Pannus, an Impfstelle eingezogen, Impfstelle gedellt. An einem Punkte Eiter im Begriff auszutreten. Hornhaut weithin getrübt, Iris gewulstet, geröthet, Pupille eng. Conjunctivitis. Vorderkammer an beiden Augen vertieft.	*L. A.* Oben Rand-Pannus sehr stark, an Impfstelle unterbrochen. Exophthalmus mässigen Grades. Spannung des Bulbus vermehrt. Impfwunde leicht vorgewölbt, Hornhaut diffus getrübt; grosses Hypopyon mit oberer blutiger Schicht. Vordere Kammer tief, Pupille weit. Iris deutlich geröthet. *R. A.* Pannus sehr viel geringer, Impfstelle leicht gedellt. Trübung d. Cornea blass um Impfstelle, Iris reizlos, weisslich, Pupille weit, kein Hypopyon. Vorderkammer normal, keine Conjunctivitis, nur über der Impfstelle einige Gefässe.	*L. A.* Leichter Pannus am oberen Rande. Trübung d. Hornhaut um Impfmasse; unten klar. Vorderkammer nicht besonders tief. Kein Hypopyon. Iris ziemlich stark geröthet, Pupille mittelweit. Mässige Conjunctivitis. *R. A.* Mässig starker Pannus oben; an Impfstelle treten geringe eitrige Flocken hervor. Trübung der Hornhaut. Pupille ziemlich eng, längs elliptisch verzogen. Iris stark geröthet.
7/XII 91	*L. A.* Geringe Conjunctivitis. Pannus breiter, Hornhaut um Impfmasse getrübt. Gelbliches Exsudat daselbst. Iris stark geröthet u. gewulstet, Pupille eng,	*L. A.* Keine wesentliche Aenderung. *R. A.* Chemosis, starkes Exsudat in Vorderkammer, auch im Pupillargebiet	Beiderseits keine wesentliche Aenderung.	*L. A.* Pupille eng, verzogen. *R. A.* nicht wesentlich verändert.

	das Pupillargebiet hineinreichend; starke Trübung der Cornea.			
8/XII 91	Beiderseits kleines Hypopyon aufgetreten.	*L. A.* Langsam fortschreitender Process. *R. A.* Pannus circulär; beginnendes Hypopyon.	*L. A.* Fortschreitender Process. *R. A.* Die Reizung nimmt ab, Hornhaut wird klarer, Iris ist reizlos.	*L. A.* Fortschreitender Process. *R. A.* weit reizloser als linkes, ohne Hypopyon; Eiterabsonderung an Impfstelle dauert an.
10/XII 91	*L. A.* Hornhaut oben stark getrübt; an Impfstelle Perforation und Eiterabsonderung; starke Vorbuchtung an Impfstelle. Haemorrhag. Hypopyon. *R. A.* im Ganzen wie links, nur Hypopyon mehr rein eitrig.	*L. A.* Geringes Hypopyon.	*L. A.* Leichter Grad von Exophthalmus; Vorbuckelung der Impfstelle, woselbst Durchbruch droht. Iris wegen starker Hornhauttrübung nicht zu sehen. Starkes Hyphaema. *R. A.* Fast ganz reizlos, geringes Exsudat, Iris blass.	*L. A.* Impfstelle vorgebuckelt; starkes Hypopyon. *R. A.* Fast reizlos.
11/XII 91	*L. A.* keine wesentliche Aenderung. *R. A.* Starke Absonderung dicken Eiters aus der Perforation.	*L. A.* Starke Vorbuckelung an Impfstelle; Hornhauttrübung; Hypopyon vergrössert. *R. A.* Starke Entzündungserscheinungen; drohende Perforation.	*L. A.* An Impfstelle erbsengrosser gelber Knoten, überzogen von gefässreicher dünner Haut. *R. A.* Pannus fast verschwunden; an Impfstelle stecknadelkopfgrosses gelbliches Knötchen.	Beiderseits keine wesentliche Aenderung.

Datum	a Controlthier	b nach Dönitz behandelt	c mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft	d mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft
12/XII 91	*L. A.* Starke Keratektasie an Impfstelle. *R. A.* Desgl.	Keine wesentl. Aenderung.	Unverändert.	stat. idem.
14/XII 91	*L. A.* Keratektasie durchsichtig, in ihrem Rande grauweisse Flecken. *R. A.* Starkes Hypopyon.	Rechts beginnt die Ektasie durchscheinend zu werden.	*L. A.* Vorbuckelung im Centrum durchscheinend.	*L. A.* Impfstelle perforirt. *R. A.* Linsengrosse durchscheinende Ektasie der Impfstelle. Diffuse Hornhauttrübung.
15/XII 91	*L. A.* Wie gestern, nur fortgeschrittener Process. *R. A.* Die über erbsengrosse Keratektasie sitzt wie ein Pilz dem Corneoscleral-Rande auf. Hornhaut unten noch ziemlich stark durchscheinend. Sonst wie gestern.	Beginn der Tuberkulin-Behandlung nach Dönitz: Status: *L. A.* Pannus im oberen Hornhautdrittel, Cornea unten noch durchsichtig; Iris stark gefaltet und hoch geröthet. In derselben mit blossem Auge keine Knötchen sicher zu erkennen, dagegen zeigen sich deutlich am unteren Rande des Pannus corneae in der Medianlinie 3 weissliche Knötchen in der Hornhaut, von weisslicher Trübung umgeben. *R. A.* Starke allgemeine Injection der Conjunctiva; aus-	*L. A.* Helles Centrum der Keratektasie noch deutlicher. *R. A.* Um die Impfmasse grauliche Trübung, Auge sonst reizlos.	*L. A.* Keratektasie wächst. Cornea unten noch durchsichtig. Starkes Hypopyon. Iris blutroth, gewulstet. *R. A.* wie gestern.

		einer etwas über linsengrossen centralen Stelle. An Impfstelle fast erbsengrosse Keratektasie mit undeutlich begrenzten weisslichen Fleckchen (Tuberkeln?), welche an der Basis der Prominenz zu einem mehr ringförmigen weisslichen Streifen zusammengetreten sind. Bemerkenswerth ist, dass die Oberfläche des Keratoglobus nicht von Pannus überzogen ist. Die freie Hornhautpartie ist diffus getrübt, enthält ausserdem 2 discrete miliare Tuberkel. Oberhalb derselben und dicht unter dem Pannus zeigt sich ein halblinsengrosses weissliches Infiltrat, offenbar den tieferen Schichten d. Hornhaut angehörig. Ziemlich starke eitrige Secretion der Conjunctiva.		
16/XII 91	—	*L. A.* Ziemlich dasselbe wie gestern. Keratektasie etwas grösser. *R. A.* Keratektasie grösser und röthlich.	—	—

Datum	a Controlthier	b nach Dönitz behandelt	c mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft	d
17/XII 91	*L. A.* Sehr starke Keratektasie auf käsiger Basis; in derselben mehrere grauliche Knötchen. *R. A.* Haemophthalmus; Entleerung von Blut aus der Conjunctiva; Keratektasie etwas spitzer als links. Das Thier ist schwer krank.	*L. A.* Hornhaut durchbrochen, ganze Iris prolabirt, der Prolaps cm-lang, fast gestielt, blutig. Es fliesst flüssiges Blut aus dem Auge. *R. A.* Keratektasie stärker geworden; ist käsig mit einer klaren Stelle. Reichliches Conjunctivalsecret. Das Thier ist offenbar sehr schwer krank.	*L. A.* Grosse vorgewölbte käsige Einlagerung an Impfstelle, auf der Kuppe durchscheinend. Cornea stark getrübt, Iris dunkelroth gewulstet, durchscheinend. *R. A.* wie am 15/XII.	*L. A.* An der unteren Grenze des Pannus deutliche grauweisse Knötchen in der Cornea; diese ziemlich klar; grosses Hypopyon. *R. A.* Ganz verklebt.
18/XII 91	*L. A.* unverändert. *R. A.* Bluterguss aufgehört.	*L. A.* Obere Hälfte der Cornea vom Bulbus losgelöst, so dass die Linse in einer eitrigen Masse sichtbar ist. *R. A.* Relativ reizlos, nicht verändert. Der Allgemeinzustand scheint heute weniger schwer als gestern.	*L. A.* wie gestern. *R. A.* Beginnende Keratektasie an Impfstelle.	Keine wesentliche Aenderung.
19/XII 91	*L. A.* stat. idem. *R. A.* Beginnende Nekrose auf der Höhe der Keratektasie.	*L. A.* Prolaps abgestossen, mit Zurücklassung eines höckrigen eitrigen Stumpfes. *R. A.* Die Kuppe der Keratektasie beginnt nekrotisch zu werden. Haemophthalmus.	*L. A.* Fortschreitender Process. *R. A.* Es werden distincte Knötchen an der Impfstelle sichtbar.	*L. A.* Kleine Perforation auf der Höhe der Keratektasie. *R. A.* Vollkommen gestielter Prolaps, im Begriff sich abzustossen.
20/XII 91	stat. idem.	Rechts fortschreitende	stat. idem.	*R. A.* Prolaps abgestossen.

	krose der Keratektasie.			stossenen Prolapses secretionslos.
22/XII 91	stat. idem.	stat. idem.	stat. idem.	*R. A.* Abstossungsstelle in Vernarbung.
23/XII 91	—	*L. A.* stat. idem. *R. A.* Demarcation des nekrotischen Prolapses.	stat. idem.	—
24/XII 91	—	*R. A.* Prolaps in Abstossung begriffen.	—	—
26/XII 91	Beiderseits gestielter nekrotischer Prolaps.	*L. A.* Stumpf stark verkleinert. *R. A.* Starke schmutzigeitrige Secretion; ziemlich reichlich feuchte, nekrotische Fetzen am Auge hängend.	stat. idem.	*L. A.* Halbkugeliger Käseknoten, oben mit durchscheinender Stelle. *R. A.* Abstossungsstelle verheilt. Käseknoten kleiner.
28/XII 91	*L. A.* Prolaps in Abstossung begriffen. *R. A.* stat. idem.	*L. A.* Secretion geringer. Abstossungsstelle beginnt zu vernarben. *R. A.* Starke Secretion. Noch nicht Alles abgestossen.	Die Knötchen im *R. A.* scheinen zu wachsen.	*L. A.* Die gelbe Verbuckelung wird deutlich vascularisirt. *R. A.* Die Hornhaut stellt eine trübe, graurothe Halbkugel dar; an Impfstelle vascularisirter gelber Fleck.

Datum	a Controlthier	b nach Dönitz behandelt	c mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft	d mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft
29/XII 91	—	Starke eitrige Secretion. Thier schwer krank.	—	—
7/I 92	*L. A.* Prolaps abgestossen. *R. A.* desgl.	Beide Augen phthisisch; links nur noch ein kleiner Stumpf vorhanden; rechts noch starke Secretion.	*L. A.* Ueber dem käsigen, kugeligen Knoten in der oberen Hälfte des Auges eine glänzende vascularisirte Membran, auf der Kuppe schwärzlich durchschimmernd; röthlichgelbes Hypopyon. *R. A.* Iris leicht geröthet, in der leicht getrübten Hornhaut einige gelbliche Fleckchen (keine Tuberkel).	*L. A.* unverändert. *R. A.* stärker gereizt. Iris geröthet, enthält unten gelbe Knoten. Das Thier ist auffallend empfindlich und stark abgemagert.
16/I 92	Beiderseits granulirender Stumpf ohne starke Secretion. *L. A.* Unten nur ein gelblicher Hypopyon-artiger Streifen ohne deutliche Knötchen, dagegen Knötchen in der Randpartie der Granulation. Freier Hornhautrest glatt und spiegelnd, aber deutlich aufgetrieben und diffus getrübt. Iris	Fortschreitende Schrumpfung; rechts noch etwas Secretion.	*L. A.* Keine wesentliche Veränderung. *R. A.* Fortschreitende Aufhellung an Impfstelle, Iris reizlos, an der Impfstelle eine Anzahl feiner grauer bis graugelblicher Knötchen sichtbar.	*L. A.* Keine wesentliche Aenderung. *R. A.* Iris-Knoten sehr deutlich.

	kel in der Iris, gelb durchschimmernd.			
22/I 92	Keine wesentliche Aenderung.	Keine wesentliche Aenderung.	*L. A.* Keine wesentliche Aenderung. *R. A.* Geheilt? An Impfstelle graue Narbe der Iris, in welcher noch feinste, undeutlich begrenzte, weisse Fleckchen zu sehen sind. Hornhaut glatt, ohne Ektasie über die Narbe hinwegziehend; von oben her streicht noch ein stärker injicirtes conjunctivales Randgefäss über sie hinweg. Sonst Alles normal.	*L. A.* Fast totaler käsiger Keratoglobus; unteres Drittel noch frei, aber so getrübt, dass Iris nicht zu erkennen ist. *R. A.* Iris enthält zahlreiche käsige Knötchen. Kleines Hyphaema.
8/II 92	Ernährungszustand leidlich; Haar nicht ganz glatt. *L. A.* Der granulirende Stumpf bedeutend verkleinert; unterer Hornhautrest klar, Iris sichtbar, grauröthlich, nicht auffallend geschwellt, ohne Knötchen. *R. A.* Aehnliches Bild wie links, nur Granulationsstumpf grösser u. prominenter, Hornhaut etwas getrübt.	Das Thier sieht struppig aus. Beide Augen sind total phthisische Stümpfe ohne Sekretion. Rechts am Rande des Hornhautrestes noch ein halblinsengrosser weisslicher Käseherd. Tuberkulin-Behandlung am 7/II 92 eingestellt.	Stark abgemagert, sehr struppig. An den Augen keine wesentl. Aenderung.	Abgemagert und struppig. *L. A.* unverändert. *R. A.* Oben in der Hornhaut eine kleine gelbe Einlagerung, im Centrum der Hornhaut eine diffuse dicke rauchige Trübung, über d. von oben und von unten her Gefässe ziehen. In der Iris, die selbst nicht deutlich zu erkennen ist, mehrere gelbliche Einlagerungen.

Datum	a Controlthier	b nach Dönitz behandelt	c mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft	d mit tuberkulinisirten Bacillen geimpft
29/II 92	*L. A.* Cornea fast völlig undurchsichtig. Im obern Drittel käsiges ulcus, im obern vorderen Quadranten eine linsengrosse käsige Stelle in der Hornhaut. *R. A.* In phthisischer Schrumpfung begriffen, der Process nicht mehr progressiv. Prolaps glatt, von blassen Granulationshäutchen überzogen, in dem noch einige Tuberkel sichtbar sind. Keine Secretion, Injection gering. Hornhautrest spiegelnd.	Doppelseitige absolute Phthisis bulbi.	*L. A.* stat. idem. *R. A.* Anscheinend vollständig geheilt, von Knötchen nichts mehr zu sehen.	*L. A.* Die käsigen Massen haben sich gesenkt, so dass jetzt das obere Drittel frei, die beiden unten verdeckt sind. *R. A.* Hornhaut fast völlig durchsichtig. Iris offenbar stark atrophisch. Von dem früher totalen Pannus sind nur noch vereinzelte netzförmige Gefässe, von weissen Streifen umsäumt, stehen geblieben. Durch d. Cornea schimmern 2 bis linsengrosse gelbliche Flecke durch, deren Lage zur Iris nicht bestimmt werden kann.
	Durch Genickschlag getödtet und sofort secirt:			
1/III 92	Gewicht 2110 g. Der Prolaps des l. Auges platzt beim Genickschlag. *Section*: Am Unterkieferrand einige geschwollte bis erbsengrosse	Gewicht 2210 g. *Section*: Jederseits a. Unterkiefer bis erbsengrosse Lymphdrüsen. In den Lungen zahlreiche	Gewicht 1930 g. *Section*: Am Unterkieferand jederseits eine erbsengrosse glatte Lymphdrüse.	Gewicht 2060 g. *Section*: Jederseits geringgradig geschwellte Unterkieferlymphdrüsen. Am Hilus

Schnittfläche. In den Lungen zahlreiche ältere und frischere Hämorrhagien von verschiedener Grösse, deutliche zahlreiche grauweissliche durchscheinende etwas prominente Knötchen bis zu Stecknadelkopfgrösse; einige confluirend. In der Milz Follikel sehr deutlich, Tuberkel nicht erkennbar, ebensowenig in Leber und Nieren, mit Ausnahme eines kleinen verdächtigen Pünktchens in der rechten Niere.	In der Leber mehrfach gelbe Knötchen. Milz wie bei a. In der rechten Niere ein gelbes submiliares Knötchen.	Hämorrhagien. In der Leber zahlreiche theils weisse, theils gelbliche Herde. Nieren makroskopisch frei.	ben Einsprengungen. In der Leber ein einzelnes gelbes Knötchen. Milz wie bei den übrigen. Nieren frei.

Epikrise der I. Versuchsserie.

Die Unterschiede, welche an den Augen der verschiedenen Thiere im Verlauf der Beobachtung zu constatiren waren, sind nur graduelle; mit Ausnahme des rechten Auges von Thier c, welches den Eindruck völliger Heilung machte, sind sämmtliche Augen zu Grunde gegangen. Thier c aber war nicht mit Tuberkulin behandelt worden, sondern nur die Bacillen, mit denen es geimpft worden war; der günstige Verlauf der Affection seines rechten Auges kann angesichts des Zustandes des linken nur durch zufällige geringere Menge des eingebrachten Infectionsmaterials erklärt werden. Die Verschiedenheiten bestehen im Allgemeinen in grösserer oder geringerer Raschheit des Verlaufs, und in einem mehr oder minder ausgeprägten Zutagetreten von acuten Entzündungs-Erscheinungen (Conjunctivitis, Iritis, Hypopyon u. s. w.) und von regressiven Metamorphosen (Nekrose, Verkäsung). Solche graduelle Unterschiede finden sich nun immer, wenn man mehrere Thiere auch noch so gleichmässig zu inficiren gesucht hat, sie finden sich auch an den Augen eines und desselben Thieres. Es ist eben nicht möglich, die Infection absolut gleichmässig auszuführen; verschiedene Grösse und Richtung des Schnittes, eventuelle Verletzung der Iris, Blutung bedingen schon Verschiedenheiten des Verlaufs. Ferner die Zahl der in einem zur Impfung verwendeten Culturbrocken enthaltenen Bacillen, wohl auch die Zahl der in einem solchen enthaltenen lebenden bezw. virulenten Bacillen, die Masse der eventuell miteingebrachten Culturstoffwechselproducte u. s. w., endlich secundär hinzutretende Einflüsse sind solchen Schwankungen unterworfen, dass Schlüsse aus den Verschiedenheiten des Verlaufes nur mit grosser Vorsicht gezogen werden dürfen.

Einen grossen Theil der in der voranstehenden Serie verzeichneten Verschiedenheiten im Verlauf der Augentuberkulose werden wir ohne Zweifel solchen unberechenbaren Einflüssen zuschreiben müssen; einige indessen waren so auffällig und in so bestimmter Weise hervortretend, dass sie wohl nur auf die beabsichtigten Verschiedenheiten im Infections- bezw. Behandlungs-Modus zurückgeführt werden können.

So dürfte wohl die stark ausgeprägte acut entzündliche Reizung, welche die Augen der Thiere c und d in den ersten Tagen darboten, mit einer Einwirkung des Tuberkulins auf die Bacillen, oder, vielleicht richtiger, mit einer trotz der mehrfachen Waschung noch erfolgten Miteinschleppung von Tuberkulin in die Augen, zusammenhängen. Ferner hat jedenfalls die rapide Verschlimmerung, welche die Augen des Thieres b am zweiten Tage nach Beginn der Tuberkulintherapie er-

litten, ihren Grund in der, von allen Untersuchern bestätigten, entzündungserregenden Wirkung des Tuberkulins auf die Nachbarschaft tuberkulöser Gewebe.

Wichtiger und unzweideutiger, als die Erklärung der erwähnten Verlaufsverschiedenheiten, sind aber gewisse negative Ergebnisse dieser Versuchsreihe. Trotz sorgfältigster Beobachtung der Dönitz'schen Vorschrift bezüglich der Zeit und der Dosirung der Tuberkulinbehandlung sind beide Augen des behandelten Thieres total phthisisch geworden. Mit Dönitz's Beobachtungen stimmt unser Resultat darin überein, dass der Einleitung der Therapie eine äusserst bedrohlich aussehende Verschlimmerung folgt; aber nicht darin, dass nachher ein Rückgang des Processes und Uebergang desselben in Heilung folgen soll.

Denn man kann doch unmöglich diese total phthisischen, als Augen eigentlich nicht mehr erkennbaren Organ-Reste als geheilt bezeichnen, selbst wenn man sich darauf stützt, dass ja, anatomisch genommen, der Krankheitsprocess in ihnen zum Stillstand gekommen ist, indem die Entzündungs-Erscheinungen und die Verkäsungsprocesse aufgehört haben, und die Augen schliesslich ganz reizlos geworden sind.

Aber selbst wenn man zugiebt, dass dieser Stillstand des tuberkulösen Processes immerhin als ein Nutzen zu betrachten sei, so lässt sich leider doch der Schluss nicht daraus ziehen, dass dies nun in diesem Falle der Heilwirkung des Tuberkulins zu verdanken sei. Denn auch das Controlthier, dessen Augen anfangs einen im Wesentlichen ganz gleichen Befund darboten, machte die Erkrankung mit dem gleichen Ausgange durch; auch bei ihm hörten, nach Abstossung der nekrotisirten Theile, die Entzündungs-Erscheinungen auf, die Tuberkulose ging nicht mehr weiter. Vergleicht man die Krankengeschichten der beiden Thiere und die Endeffekte der Augeninfection, so wird man den Verlauf und das Resultat bei Unterlassung der Behandlung günstiger finden, als bei Anwendung derselben; der Process verlief gleichmässiger, ohne so heftige Exacerbationen und stürmische Phänomene, und die Augen waren schliesslich in einem weit weniger zerstörten Zustande.

Gleichwohl sind wir weit entfernt, den zweifellos schlechten Verlauf des behandelten Falles nun mit Bestimmtheit dem Tuberkulin zur Last zu legen — es können ja auch viele andere Bedingungen dazu mit- oder sogar hauptsächlich gewirkt haben, aber soviel ist mit Sicherheit daraus zu entnehmen, dass dem unbehandelten Thiere gegenüber sich das behandelte nicht im Vortheil befunden hat.

Dass die Tuberkulose in diesen Fällen überhaupt nach gewisser Zeit zum Stillstand und Rückgang kam, hat seine Ursache wahrscheinlich in einer mangelhaften Virulenz der dazu verwendeten Cultur; eine Erklärung, welche noch in einigen anderen von uns beobachteten Erscheinungen Stützen gefunden hat. Nach 3 Monaten, als die Thiere getödtet wurden, fand sich noch keine Allgemeintuberkulose, die ja bei Impfung mit wirklich virulentem Material (Perlsucht z. B.) nach einigen Wochen schon vorhanden zu sein pflegt. Die bei der Section in der Lunge des Controlthieres erwähnten Knötchen zeigten sich bei den mikroskopischen Untersuchungen als verkalkte fibröse Bildungen, in denen sich weder Riesenzellen noch Tuberkelbacillen fanden. Ebenso wenig zeigte der in der Lunge von Thier d gefundene pneumonische Knoten etwas von Tuberkulose; das gelbe Centrum war eine in Abscedirung übergegangene Stelle des pneumonischen Infiltrates.

Und ein Meerschweinchen, das gleichzeitig mit den vorstehenden Kaninchen subcutan mit der gleichen Cultur inficirt wurde, lebte weit über ein halbes Jahr, bis es an allgemeiner Tuberkulose zu Grunde ging.

Was die Wirkung des Tuberkulins auf die Tuberkelbacillen selbst betrifft, so bestätigen die Versuche an Thier c und d die Angabe Koch's, dass eine Abtödtung der Bacillen durch das Tuberkulin nicht erzielt werden kann. Sie ergeben ausserdem, dass der Verlauf einer Infection mit so behandelten Bacillen sich nicht wesentlich von dem einer mit unbehandelten Bacillen erzielten verschieden gestaltet, wenn man von den immerhin doch ziemlich untergeordneten stärkeren Entzündungserscheinungen der ersten Tage absehen will.

II. Versuchsserie.

Am 19/XII 92 wurden 4 Meerschweinchen subcutan in eine Hauttasche mit möglichst gleich grossen Mengen von ein und derselben Tuberkelreincultur auf Glycerinagar geimpft. Bei dem ersten, No. 34, hatte die abgehobene Tuberkelbacillenmasse 2 Tage lang in 50proc. sterilen Glycerin, bei No. 35 und 36 ebensolange in reinem unverdünntem Tuberkulin im Thermostaten bei 37 ° gelegen. Das vierte Thier der Serie, No. 37, erhielt zur Controle von derselben Cultur, die ebensolange im Thermostaten gestanden hatte und, trotz Entnahme der vorigen Proben für die 3 anderen Thiere, unverunreinigt geblieben war, aber ohne Behandlung der Bacillen mit Glycerin oder Tuberkulin. Vor der Einbringung in die Hauttasche wurden die Tuberkelbacillenbröckel, welche in Glycerin oder Tuberkulin gelegen hatten, durch Abspülen und Schütteln in mehrmals hintereinander erneuerter steriler physiologischer Kochsalzlösung möglichst von anhaftenden Spuren von Glycerin resp. Tuberkulin zu befreien gesucht. Die Wunden der Hauttaschen wurden durch Naht geschlossen. Operation unter allen aseptischen Cautelen.

Als Meerschweinchen No. 34 am 21/III. 92 starb, wurden die beiden übrigen Versuchsthiere (No. 35 und 36) und das Controlthier am folgenden Tage, dem 22/III 92, getödtet.

Uebersichtstabelle zu Versuchsserie II.

No.	Thier	Geimpft den	Lebensdauer	Sectionsbefund	Anfangsgewicht	Endgewicht
34	Meerschweinchen	14/XII 91 mit glycerinisirter Tuberkelreincultur subcutan	† 21/III 92	Allgemeintuberkulose	520	610
35		14/XII 91 mit tuberkulinisirter Tuberkelreincultur subcutan	getödtet 22/III 92		560	550
36		dito	dito		540	540
37		14/XII 91 mit Tuberkelreincultur subcutan Controlthier	dito		540	570

Verlaufstabelle zu Versuchsserie II.

Datum	Meerschweinchen No. 34	Meerschweinchen No. 35	Meerschweinchen No. 36	Meerschweinchen No. 37
14/XII 91	mittelgross, braun gezeichnet, Gew. 520 g., erhält am 14/XII 1891 mittags 12 Uhr ein Bröckel, (vom 3/XI 1891) Tuberkelreincultur, welches vom 12/XII 91 ab in 50 % sterilisirtem Glycerin bei 37° im Brütschrank gelegen hatte, subcutan in eine Hauttasche.	mittelgross, rothgezeichnet, Gew. 560 g., erhält am 14/XII 91 ungefähr gleichviel von derselben Tuberkelcultur wie das vorige, nur dass das Bröckelchen statt in Glycerin in unverdünntem Tuberkulin gelegen hatte, subcutan in eine Hauttasche.	mittelgross rothgezeichnet, glatt, Gew. 540 g., wird am 14/XII 91 genau wie No. 35 inficirt.	mittelgross, blaugezeichnet, Gewicht 540 g., erhält am 14/XII 91 zur Controlle für die vorigen ein möglichst gleich grosses Bröckelchen von derselben für No. 34 bis 36 benutzten Tuberkelcultur aber ohne Glycerin- oder Tuberkulinbehandlung subcutan in Hauttasche.
15/XII 91	Impfstelle geröthet, etwas infiltrirt. Naht ausgestossen. In der Mitte der Impfstelle ein ca. 3 mm langes, 2½ mm breites, rhomboides Ulcus mit graulichem, feuchtem Grunde.	Röthung und geringe Infiltration der Impfstelle.	wie No. 35.	Röthung und geringe Infiltration der Impfstelle.
16/XII 91	Das Ulcus ist fast auf die Hälfte verkleinert, darauf ein trockener, rother Schorf. Stärkere Schwellung	Schwellung und Röthung der Impfstelle, aber nicht so stark.	wie No. 35.	Dasselbe schwächer.

	4 mm langer 1-1½ mm breiter trockener Schorf; an Impfstelle derbe Infiltration.	tion an Impfstelle. Wunde reactionslos, etwas Röthung.	Infiltration, etwas geringer und weicher, wie bei No. 35, sonst ebenso.	an der Impfstelle, ähnlich wie bei den Vorigen, aber geringer.
18/XII 91	An Impfstelle klaffendes Ulcus mit geringer Secretion, graugelblich; Geschwürsränder infiltrirt. Deutlich weicher Knoten rechts von der Wunde.	Status idem.	Status idem.	Status idem.
19/XII 91	Ulcus von derselben Grösse, wie gestern; Secret angetrocknet; sich abstossender Schorf; ziemlich starke Infiltration.	Naht abgestossen; Wunde verschorft; bohnengrosse Infiltration.	Wie No. 35; Infiltration etwas kleiner.	Die Naht liegt noch; Wunde reactionslos, verschorft. Ueber bohnengrosse Infiltration, namentlich nach innen und hinten.
20/XII 91	Infiltration etwas kleiner, derber.	Erbsengrosse Infiltration an Impfstelle derber geworden.	Leicht entzündliche kreisförmige polsterartige Infiltration.	Infiltration stärker als bei den anderen.
21/XII 91	Infiltration in der Abnahme begriffen.	Die Infiltration nimmt ab.	Infiltration etwas geringer.	Die Infiltration nimmt zu.
23/XII 91	Erbsengrosser ziemlich weicher Knoten an der Impfstelle, mit transversalem trockenem Schorf.	Etwas blutende über 1 mm lange schmale transversale Wunde. Infiltration kaum nachweisbar.	Mit trocknem Schorf bedeckte über 1 mm lange schm. transversale Wunde. Kaum nachweisbare Infiltration.	Die Impfstelle in 2 markstückgrosser Ausdehnung geröthet mit kleiner Fistel (im Eiter spärliche Tuberkelbacillen!) Unterhalb 2 geschwollene Bauchdeckendrüsen.

Datum	Meerschweinchen No. 34	Meerschweinchen No. 35	Meerschweinchen No. 36	Meerschweinchen No. 37
26/XII 91	Etwas über 1 mm lange schmale transversale Wunde mit trockenem Schorf. Kaum Reaction.	Reactionslos; vernarbt.	Impfstelle reactionslos; vernarbt.	Ca. bohnengrosser entzündlicher Knoten an Infectionsstelle mit Fistel. Unterhalb zwei halbbohnengrosse, harte Lymphdrüsen.
28/XII 91	Impfstelle vollkommen überhäutet, aber leichte Verhärtung um die Narbe.	Wie beim vorigen, aber Verhärtung kaum nachweisbar.	Impfstelle vollkommen überhäutet, kaum nachweisbare Infiltration.	Starke Röthung der Infectionsstelle; Geschwulst von Mandelgrösse; im Centrum ein linsengrosses, wie mit dem Locheisen ausgeschlagenes unregelmässig gerandetes tiefes Ulcus mit graugelb speckigem Grund. Unterhalb zwei gut erbsengrosse, geschwollene Lymphdrüsen.
7/I 92	Flache Infiltration an der Impfnarbe. Zweilinsengrosse Bauchdeckendrüsen.	Ein kleiner Schorf an Impfstelle, ein ca. linsengrosses Geschwür bedeckend, dessen Rand kaum infiltrirt ist. Unterhalb gut erbsengrosse Lymphdrüse.	An Impfstelle ca. 1 mm lange, kleine, transversale Wunde, röthlich. Unterhalb kaum halberbsengrosse Lymphdrüse, hart, glatt.	Markstückgrosse Infiltration an Impfstelle mit transversalem zackigem, ca. $1^1/_2$ cm langem, 2 cm breitem Ulcus mit gerötheten Rändern. Zwei grosse, harte Lymphdrüsen. Das Thier ist abgemagert.

			geröthetem Grund.	wallartig unterminirten, flachen Rändern. Die beiden Drüsen unterhalb haben sich verkleinert und indurirt.
23/I 92	Wunde verheilt. Narbe nur minimal fühlbar. Unterhalb mehrere linsengrosse, harte Lymphdrüsen.	An Impfstelle ca. 1 cm langes, bis 4 mm breites Ulcus, wenig secernirend, mit nicht infiltrirtem geröthetem Grunde. Unterhalb eine kleinhaselnussgrosse und zwei etwa linsengrosse Bauchdeckendrüsen.	Ca. 6 cm lange, 2 mm breite, sehr seichte, wenig secernirende, mit Schorf grossentheils bedeckte Wundfläche, deren Umgebung in geringer Ausdehnung infiltrirt ist. Unterhalb ein Packet von einigen erbsen- bis kleinhaselnussgrossen, harten Lymphdrüsen.	Ca. $2^1/_2$ cm langes, 5-6 cm breites, bis 2 mm tiefes, halbmondförmiges Ulcus mit infiltrirten Rändern. Grund bedeckt mit eingetrockneten braunröthlichen Krusten. Unterhalb ein ganzes Packet bis überbohnengrosser Lymphdrüsen.
8/II 92	An der Impfstelle Narbe ein wenig infiltrirt. Erbsengrosse Lymphdrüse. Links nichts zu fühlen. Hatte vor ca. 8 Tagen 2 muntere Jungen.	An Impfstelle fast $1^1/_2$ mm lg. 2 mm breites mit eingetrockneter Kruste bedecktes, an einem Winkel vernarbtes Geschwür. Rechts ein grosses Packet bis haselnussgrosser zum Theil mit der Haut verwachsener Lymphdrüsen. Links eine erbsengrosse beweglich. Hatte in der vergangenen Nacht 2 muntere Junge.	Etwas über 1 cm langes, ganz schmales mit Kruste bedecktes Ulcus mit flach infiltrirten Bändern. Wallnussgrosse Lymphdrüsenknoten rechts, auf dessen Höhe ein dreieckiges ziemlich tiefes mit eingedicktem gelbem Secret bedecktes Geschwür, $^3/_4$ cm lang, $1^1/_2$ cm breit.	An Impfstelle sichelförmig gekrümmtes, gut $2^1/_2$ cm lg., $^1/_2$ cm breites zieml. tiefes Geschwür, wenig secernirend, grossentheils mit eingetrockneter rothbrauner Kruste bedeckt. Rand flach infiltrirt; unmittelbar daran ein bis haselnussgr. Lymphdrüsenknoten. Links eine guterbsengrosse Lymphdrüse.

Datum	Meerschweinchen No. 34	Meerschweinchen No. 35	Meerschweinchen No. 36	Meerschweinchen No. 37
15/II 92	Unverändert.	Die Vernarbung ist weiter vorgeschritten.	Die Geschwüre verkleinern sich, auch das secundäre. Die Lymphdrüsen unverändert.	Das Geschwür ist circa $2^3/_4$ cm lang, an d. meisten Stellen bis 1 cm breit, sieht dabei flach aus mit rothem trockenem krustig. Grund. Lymphdrüsen bis haselnussgross.
19/II 92	Status idem.	Rechts ein Durchbruch d. mit der Haut verwachsenen Lymphdrüse eingetreten. Es entleert sich bei Druck käsig schmieriger weissgelblicher Eiter. Haut etwas geröthet.	Die Geschwüre reinigen sich.	Das Geschwür noch grösser, sonst ebenso.
9/III 92	Impfstelle vollkommen glatt vernarbt bis auf ein stecknadelkopfgrosses Loch, aus dem sich käsiges Secret ausdrücken lässt. Unterhalb 2 bis bohnengrosse Leistendrüsen.	An Impfstelle fast $1^1/_2$ cm lg., bis 2 mm breites Geschwür mit zackig infiltrirten Rändern, feuchtem röthlichem Grunde ohne nennenswerthe Secretion. Die rechtsseitige, mit der Haut verwachsene Lymphdrüse trägt ein kleines, käsigen Eiter entleerendes Ulcus. Nach hinten in der rechten Leistenbeuge zieht sich ein Strang	Das eigentliche Impfgeschwür ist bis auf kleine Reste verschlossen und secretionslos, doch ist der Rand noch etwas infiltrirt. Das erste durch den Durchbruch der Drüse nahe dem erstem Geschwür entstandene Ulcus ist noch circa $^1/_2$ cm lang mit gelber Borke ausgefüllt. Noch	Das sichelförmige Geschwür ist gut 3 cm lg., bis $^1/_2$ cm. breit mit ausgedehnter derber Infiltration. In beiden Leistenbeugen bis bohnengrosse Lymphdrüsen.

		in der linken Leistenbeuge.	bewegliche erbsengrosse Drüse.	
14/III 92	Process im Fortschreiten begriffen. Stirbt den 21/III 92. Gewicht 510 g, (Anfangsgewicht 520 g.) *Section:* An Impfstelle ca. ½ cm 1-2 mm br. ganz flaches Ulcus, im obern Rande ein abziehbarer Schorf. Auf der Innenseite der Bauchdecken unterhalb des Ulcus einige kleine subcutane gelbliche käsige Einlagerungen; noch weiter unterhalb mehrere bis bohnengrosse Lymphdrüsen mit gelblichen Einsprengungen, ausserdem einige kleinere grauliche. Eine kleine etwas über linsengrosse Lymphdrüse in der linken Leistenbeuge. Milz ca. 4 : 1½ : ¼ cm schlaff grauroth, enthält sehr zahlreiche eben sichtbare grauweisse Knötchen und eine An-	Process stark im Fortschreiten begriffen. Getödtet den 22/III 92. Gewicht 550 g (Anfangsgew. 560 g. *Section:* An Impfstelle 3 cm lange Narbe, in deren äusserem Winkel sich ein Schorf befindet, unter welchem sich ein käsiger Eiter hervordrücken lässt. In der rechten Leistenbeuge ein bis kastaniengrosses Conglomerat vergrösserter und verkäster Lymphdrüsen. Ein etwas kleineres links bis haselnussgross. Die Axillardrüsen beiderseits bis erbsengross verkäst. Milz 3½ : 2 : ½ cm grauroth, durchsetzt von zahlreich. bis erbsengrossen weisslich gelben prominenten Knoten.	Process stark im Fortschreiten begriffen. Getödtet den 22/III 92. Gewicht 540 g (Anfangsgewicht 540 g.) *Section:* In der Impfgegend 4 in einer Reihe stehende, durch narbige Strecken getrennte über linsengrosse secernirende speckige Geschwüre. In der rechten Leistenbeuge eine bohnengrosse verkäste Drüse; in der linken eine ebenso grosse Drüse mit spärlichen gelblichen Einsprengungen aber ohne makroskopische diffuse Verkäsung. Die Drüsen in reichliches Fett eingebettet. Beiderseits kleine bis linsengrosse grauliche Achseldrüsen. Milz ca. 2¾ : 1½ : ¼ cm schlaff, grauroth durchsetzt von zahlreichen submiliaren grauen bis graugelblichen	Process fortgeschritten. Getödtet den 22/III 92. Gewicht 570 g (Anfangsgewicht 540 g.) *Section:* An Impfstelle ein ca. 3 cm langes bis 1½ cm breites, mässig tiefes Ulcus mit rothem, etwas feuchtem Belag. Im innern Winkel eitriges Secret. Unterhalb eine Kette von mehreren über bohnengrossen Drüsen. Dieselben sind hart, fibrös, theilweise verkäst mit Erweichung. Etwas kleinere links. Beiderseits bohnengrosse Axillardrüsen mit gelblichen Einlagerungen. Milz 5½ : 3 : 1 buntscheckig, derb, z. grössten Theil in eine derbe gelbliche, etwas trockene,

Datum	Meerschweinchen No. 34	Meerschweinchen No. 35	Meerschweinchen No. 36	Meerschweinchen No. 37
	zahl grösserer gelblicher bis 2-stecknadelkopfgrosser knötchenartiger Einsprengungen.	Die grösseren davon sind erweicht und enthalten schmierigen eiterähnlichen Brei.	Knötchen, welche meist zu prominent. Conglomeraten vereinigt sind.	Masse verwandelt. Am obern Ende sass ein frisches schwarzrothes Blutgerinnsel (Milzruptur b. Tödten erfolgt!)
	Leber vergrössert, zeigt ungleichmässige Blutvertheilung; im Allgemeinen grauroth und unregelmässig gezeichnet. Unregelmässig gelappt. Stellenweise intensiv grünlichgelb gefärbte opake (nekrotische) Partien, sowie massenhafte grauweissliche, durchscheinende prominente Knötchen.	Leber im ganzen braunroth, enthält sehr vereinzelt grauweisse bis miliare Knötchen. An einer Stelle des Randes eine gelbe Necrose.	Leber braunroth, vereinzelte grauliche submiliare Knötchen.	Leber vergrössert grauroth, grösstentheils durchsetzt mit bis miliaren gauen Knötchen, unten am Rande mehrere kleine grünlichgelbe Necrosen.
	Das Netz ist etwas aufgerollt und durchsetzt von sehr zahlreichen submiliaren bis miliaren weisslichen Knötchen. Mesenterialdrüsen vereinzelt, bis über linsengross, zum Theil käsig. Versprengte solitäre, miliare Tuberkel. Eine über bohnengrosse, verkäste, erweichte Hylusdrüse an der Leberpforte.	Im Netz einige bis über miliare Knötchen. Im Mesenterium eine Anzahl kleiner bis linsengrosser graulicher Drüschen; eine gut bohnengrosse, im Innern erweichte, portale. Mehrere bis bohnengrosse retroperitoneale, speciell lumbale, graue, fibröse, mit gelblichen Herdchen durchsetzte Lymphdrüsen.	Im Netz vereinzelte grauliche Knötchen. Einige kleine grauliche Mesenterialdrüsen; im Hylus der Leber eine derbe, bohnengrosse, nicht verkäste. Einige kleine, retroperitoneale Drüsen, wovon einzelne verkäst.	Netz ohne Besonderheiten. Eine ganze Zahl geschwellter Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen. Eine grössere im Leberhylus.

		miliares, am Hylus ein miliares graues Knötchen. In der rechten Niere ebenso vereinzelte submiliare.	grosses und mehrere kleine, graue, verdächtige Knötchen; in der rechten nur einige kleine.
Lungen zahlreiche graue, derbe lobuläre Heerde. Dazwischen Heerde von weisslichgelber Farbe, sowie ziemlich zahlreiche submiliare, grauweisse Knötchen. Bronchialdrüsen über bohnengross, völlig verkäst.	Lungen ziemlich spärliche, bis höchstens linsengrosse, graulich durchscheinende Einlagerungen ohne Verkäsung. Kleine derbe, graulichweisse Bronchialdrüsen, einige retrosternale.	Lungen enthalten eine mässige Anzahl durchscheinender graulicher submiliarer bis linsengrosser, leicht prominirender Einlagerungen, von denen die grösseren ein gelbliches Centrum zeigen. Bronchialdrüsen bis bohnengross, mit eben sichtbaren gelblichen Einsprengungen.	Lungen beide ziemlich gleichmässig durchsetzt, von graulich durchscheinenden, unregelmässigen Flecken und zahlreichen feinen Knötchen ohne Verkäsung. Zwei retrosternale und zwei bis bohnengrosse Bronchialdrüsen.

An dieser Stelle möge die Krankengeschichte eines ebenso wie die Thiere No. 35 und 36 geimpften, unter diese Categorie gehörenden Meerschweinchens (No. 29) Platz finden, welches zur Controle mit den Kaninchen No. 26 und 27 (Serie I Thier C und D) mit in Tuberkulin vorbehandelten Tuberkelbacillenreincultur geimpft war und später zu weiteren Versuchen (cf. Serie IX) benutzt wurde.

Meerschweinchen No. 29, Gewicht 470 g, wird als Controlthier zu Kaninchen No. 26 und 27, am 30/XI 91 mit Bröckelchen von derselben Tuberkelbacillenreincultur auf Glycerinagar vom 3/X 91, welche vom 27/XI 91 mittags ab in Tuberkulinum purum im Brutschrank gelegen und dann mit sterilem Wasser sorgfältigst ausgewaschen waren, subcutan in eine Hauttasche am Bauche geimpft, um zu sehen, ob die Tuberkelreincultur durch das Tuberkulinum purum abgetödtet wäre.

Am 3/XII 91 die Impfstelle etwas geschwellt, stärker als in den vorhergehenden Tagen und leicht geröthet.

Am 5/XII 91 an Impfstelle ein ca. 1 cm langes, $^3/_4$ cm breites unregelmässiges Ulcus mit gezackten und gewulsteten Rändern. Grund von einer eingetrokneten rothen (Blut) trockenen Kruste bedeckt. Der wallartige Rand fühlt sich derb an. Die Infiltration zieht nicht weit in die Umgebung. Auf Druck kein Secret.

7/XII 91. Impfstelle verkleinert. Die Wunde zeigt abgeschwollene Ränder und eine dicke schwarzrothe ganz trockene Kruste. Keine Infiltration in der Umgebung.

8/XII 91. Das Ulcus ist noch mehr verkleinert, 5-6 mm lang, 2-3 mm breit; der Rand ist noch niedriger und flacher geworden, fast au niveau; der Grund unverändert, trocken. Keine Reaction in der Umgebung.

10/XII 91 reactionslos; Schorf von Linsengrösse.

11/XII 91 nur halblinsengrosser trockener Schorf; absolut reizlos.

12/XII 91 Schorf noch mehr verkleinert, glatt; die Narbe ist reactionslos, weich.

14/XII 91 unverändert, reizlos.

15/XII 91. Der trockene Schorf löst sich am Rande ab.

16/XII 91. Man fühlt eine kleine Verhärtung an der Impfstelle.

17/XII 91. An der Impfstelle sich losblätternder trockener Schorf. Infiltration kaum noch reizbar.

19/XII 91. Der trockene kleine Schorf ist jetzt ganz abgestossen. Darunter ist eine kleine röthliche zarte Stelle zurückgeblieben. Anscheinend eine geringe Infiltration nach oben.

21/XII 91. An Impfstelle deutlich linsengrosses Knötchen und von da aus ein nach oben ziehender Strang fühlbar.

22/XII 91 dasselbe, aber etwas stärker.

26/XII 91. Ueber linsengrosser Knoten an der Impfstelle mit unterminirtem Schorf. Darunter Eiter.

28/XII 91. Kleiner lose sitzender, zum Theil abgehobener Schorf an Impfstelle. Ringförmige Infiltration um das graulichen Eiter secernirende Ulcus. Im Eiter nicht sehr zahlreiche gekörnte Tuberkelbacillen.

Der Process entwickelt sich nun unaufhaltsam stetig weiter fort.

Am 7/I 92. Transversaler, centimeterlanger trockener sich abhebender Schorf an Impfstelle, nach dessen Ablösung eine entsprechend grosse, mässig secernirende Wundfläche sichtbar wird. Derbe Infiltration um die Impfstelle. Eine harte bohnengrosse Bauchdeckendrüse.

16/I 92. 1 cm langes, $\frac{1}{2}$ cm breites Ulcus an Impfstelle, etwas erhöht, mit trockenem blutigem Schorf. Beiderseits ein Packet von geschwollenen indurirten bis über bohnengrossen Drüsen.

8/II 92. Ueber $\frac{5}{4}$ cm langes, über $\frac{1}{2}$ cm breites Ulcus an Impfstelle, mit eingetrockneter Borke, infiltrirten, aber nicht wallartigen, Rändern. Rechts bis über bohnengrosse Lymphdrüse; links etwas kleinere harte Bauchdeckendrüse.

22/II 92. Ueber 2 cm langer, $\frac{1}{4}$ cm breiter Schorf an der Impfstelle. Wundränder leicht infiltrirt. Unterhalb fast bis haselnussgrosse harte Lymphdrüse.

Dieser Status blieb in der Folgezeit bis auf kleine Abweichungen ziemlich unverändert der gleiche.

Epikrise der II. Versuchsserie.

Betrachtet man das Verhalten der Versuchsthiere dieser Serie im Vergleich zu dem Controlthier und dem bekannten gewöhnlichen Verlauf der Impftuberkulose bei Meerschweinchen, so weist die merkwürdige Aehnlichkeit, ja mitunter völlige Uebereinstimmung im Verlauf der Infection bei diesen Versuchsthieren darauf hin, dass die Vorbehandlung der Tuberkelbacillencultur mit Tuberkulin oder Glycerin zwar nicht die Tuberkelbacillen tödtet — da ja Allgemeininfection erfolgte — aber doch einen immerhin bemerkenswerthen Einfluss auf die Entwicklung der Impftuberkulose hatte. Dieser Einfluss äusserte sich in der Weise, dass gleich in den ersten Tagen eine starke primäre entzündliche Reaction an der Impfstelle auftrat, (während sonst bekanntlich

diese fast ganz zu fehlen pflegt) und welche in einem Theile der Fälle sogar bis zur acuten explosionsartig auftretenden Geschwürsbildung innerhalb weniger Tage führte. Auch der weitere Krankheitsverlauf zeigte sich in gewisser Weise modificirt, insofern die primäre starke Reaction und theilweise Geschwürsbildung ziemlich rasch zurückging bis zu vollkommener Vernarbung, an welche sich dann erst secundär — dem Controlthier gegenüber verspätet — die Entwicklung der Impftuberkulose anschloss. Eine weitere Modification war ausserdem darin zu bemerken, dass das secundäre tuberkulöse Geschwür bei diesen Thieren eine Tendenz zur partiellen Vernarbung zeigte, während dies bei dem Controlthier nicht der Fall war. Eine Verzögerung in der Entwicklung der Impftuberkulose war auch insofern zu constatiren, als bei der nach gleichem Zeitraum erfolgten Section der Thiere die innere Tuberkulose bei dem Controlthier auffallend stärker entwickelt war, als bei den Versuchsthieren.

Da diese Erscheinungen sowohl bei den mit Tuberkulin als mit Glycerin vorbehandelten Tuberkelbacillen zu beobachten waren, so dürfte diese Wirkung wohl hauptsächlich auf das Glycerin als solches zurückzuführen sein. Diese — anscheinend für den Organismus günstigere — Wirkung des Tuberkulins resp. Glycerins würde natürlich nicht als die eines Heilmittels gegen Tuberkulose zu betrachten sein. Höchstens könnte man danach dem Tuberkulin resp. Glycerin die Wirkung eines schwachen Antidots gegenüber den Tuberkelbacillen bei einer Einwirkung auf die Reincultur derselben zuerkennen.

III. Versuchsserie.

Am 19/XII 91 werden 4 halbwüchsige, theils gelbe, theils graue Kaninchen No. 40-43 mit möglichst kleinen (etwa sandkorngrossen) Bröckchen einer auf Glycerin-Agar üppig gewachsenen Tuberkelreincultur, von derselben, welche bei Serie I benutzt wurde, in beide vordere Augenkammern geimpft. Zwei der Thiere sind zur Controle, zwei zur Behandlung nach Dönitz bestimmt.

Das eine der ersteren starb schon nach 10 Tagen (Todesursache nicht sicher zu eruiren; keine Tuberkulose).

Die beiden zur Behandlung bestimmten Thiere (41 und 42) bekommen am 2/I 92, also 14 Tage nach der Infection, die Injection von 0,001 Tuberkulin; die Dosen wurden wieder täglich injicirt, in dreitägigen Intervallen gesteigert bis zum Maximum von 0,3. Letztere Dose bekam indessen nur das eine der Thiere (42), da das andere vorher an Enteritis starb.

Sämmtliche Thiere nahmen entsprechend ihrem Wachsthum an Gewicht zu.

Uebersichtstabelle zu Versuchsserie III.

No.	Thier	Geimpft den	Der Behandlung: Art	Der Behandlung: Dauer	Lebensdauer	Sectionsbefund	Anfangsgew.	Endgew.
40	halbwüchsige Kaninchen	19/XII 91 mit Tuberkelreincultur intraocular	Controlthier unbehandelt		† 13/VII 92	keine Allgemeintuberkulose	590	550
41		dito	0,561 Tuberkulin 0,001-0,05 steigend in 3tägigen Intervallen	2/I 92 — 6/II 92	† 6/II 92		460	580
42		dito	3,021 Tuberkulin 0,001-0,3 steigend in 3tägigen Intervallen	2/I 92 — 21/II 92	lebt noch 17/VI 92, ist später verloren gegangen	?	570	—
43		dito	Controlthier unbehandelt		† 30/XII 91	keine nachweisbare Todesursache	620	—

Verlaufstabelle zu Versuchsserie III.

Datum	Kaninchen No. 40 Controlthier	Kaninchen No. 41 Versuchsthier	Kaninchen No. 42 Versuchsthier	Kaninchen No. 43 Controlthier
20/XII 91	*L. A.* Impfwunde reactionslos. Geringe Injection der Umgegend. Unterhalb der Impfstelle fast linsengrosses weissliches Exsudat auf der Iris. Pupille mittelweit. *R. A.* Leichte Diastase der Wundränder. Cornea besond. oben leicht getrübt; auf der Linsenkapsel und unten in der Vorderkammer ein Bluterguss.	*L. A.* verklebt; Impfwunde leicht diastatisch. Cornea oben leicht getrübt. Unterhalb der Impfwunde ein linsengrosses weissliches Exsudat. Pupille eng. *R. A.* ebenso; Iris leicht gewulstet.	*L. A.* Sehr geringe Reizung; stecknadelkopfgross. Exsudat um d. Impfmaterial; leichte Hornhauttrübung. *R. A.* Exsudat doppelt so gross, Hornhauttrübung stärker.	*L. A.* Stecknadelkopfgr. Exsudat. Hornhaut kaum getrübt. *R. A.* Doppelt so grosses Exsudat. Pupille eng. Iris leicht gewulstet.
21/XII 91	*L. A.* Hornhaut stark getrübt, Iris nicht deutlich zu sehen. Wunde klafft ein wenig. *R. A.* Hornhaut klar, Pupille weit; Bluterguss verkleinert.	*L. A.* Conjunctiva oben stärker injicirt; ganz schmaler Pannus. Hornhaut ziemlich getrübt; Exsudat linsengross, senkt sich nach dem Pupillargebiet herab. Kleines Hypopyon. *R. A.* ebenso.	*L. A.* Mässige Conjunctivalsecretion. Hornhaut in der obern Hälfte, besonders nach der Nase zu, diffus getrübt. Pupille eng. *R. A.* Exsudat grösser, Hornhauttrübung geringer, Pupille weiter als l.	*L. A.* sehr wenig gereizt; sehr kleines Exsudat; Hornhaut im vordern Quadranten getrübt. Pupille eng. Kein Hypopyon. *R. A.* stärker gereizt, aber Injection der Conjunctiva, Hornhaut in der Umgegend der Wunde etwas getrübt. Pupille eng; kein Hypopyon.

26/XII 91	*L. A.* ziemlich ausgedehnter Pannus, diffuse Hornhauttrübung, grosses Hypopyon. Linsengrosses Exsudat a. Impfstelle. *R. A.* Reizlos; an Stelle des Impfmaterials ein mondkorngrosses graugelbliches Knötchen. Hornhaut klar, Pupille weit, Iris reizlos.	*L. A.* Schmaler Pannus, [illegible] diffuse Hornhauttrübung. Iris gewulstet und geröthet; ganz kleines Hypopyon. *R. A.* Pannus wie links, diffuse Hornhauttrübung u. Iritis stärker, Hypopyon grösser.	etwas stärker vorgebuckelt, erstere diffus getrübt. Pupille eng, durch Exsudat verlegt. An der untern Hälfte der Iris einige punktförmige grauweissliche Fleckchen. Minimaler Pannus. *R. A.* Kleiner Pannus; senfkorngrosses circumscriptes weissliches Exsudat. Hornhaut klar, Pupille mittelweit, Iris reizlos.	hergehenden Thier. *R. A.* 1mm-breiter Pannus. Exsudat länglich, senfkorngross. Leichte diffusse Hornhauttrübung. Pupille mittelweit.
28/XII 91	*L. A.* Pannus bis 4 mm breit. Hornhaut diffus getrübt. Exsudat aber und Hypopyon zunehmend. *R. A.* Kleine höckerförmige Ektasie an Impfstelle mit durchscheinendem Irisprolaps, umgeben von einer gelblich getrübten vascularisirten Zone.	*L. A.* Pannus breit, schmutzigroth. Iris kaum mehr geröthet, kein Hypopyon mehr; Exsudat oben etwas vergrössert. Trübung unverändert, Pupille eng. *R. A.* Alles stärker als l.; Iris stark gewulstet. Hypopyon verschwunden.	*L. A.* Die ganze Hornhaut diffus getrübt; die grauen Fleckchen auf der Iris deutlicher geworden. *R. A.* Pannus grösser geworden. Das Exsudat sinkt streifenförmig auf der Iris nach unten. Iris nicht geröthet. Pupille mittelweit.	*L. A.* Vorderkammer ganz trübe, grau; Cornea spiegelnd, aber undurchsichtig. An der Impfstelle kleiner Pannus und Anfang einer kegelförmigen Ektasie. In der Nachbarschaft kleine Conjunctivalhämorrhagien. *R. A.* ziemlich reizlos. Pannus 2 mm breit an der Impfstelle, entsprechend dem linsengrossen Exsudat, Hornhaut klar, Iris reizlos.
30/XII 91	—	—	—	todt gefunden. Keine Tuberkulose der inneren Organe.

Datum	Kaninchen No. 40 Controlthier	Kaninchen No. 41 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 42 Tuberkulinthier
2/I 92	*L. A.* Die obere Hälfte der Hornhaut im Zustande des tuberkulösen Keratoglobus. Starker Pannus; frei davon ist nur noch ein mehr centrales Territorium der unt. Hälfte der Hornhaut, aber auch diese noch nicht pannöse Partie ist so stark getrübt, dass man nichts von der Iris durchsehen kann. In der vorderen Augenkammer nahe der Pupille lagert eine weissliche Exsudatmasse. Conjunctiva stark geschwellt und bedeutend secernirend. Ectropion. *R. A.* An Impfstelle eine halblinsengrosse Keratektasie mit etwa stecknadelkopfgrossem centralem Irisprolaps. Oberfläche derselben mit neugebildeten Gefässen überzogen. Aus der Tiefe schimmern, namentlich in der Umgegend des schwärzlich gefärbten Centrums, zahlreiche stecknadelspitzgrosse Knötchen hervor. In der Nachbarschaft der Keratektasie zeigen sich, namentlich im obern hintern Quadranten, deutlich Gruppen von feinsten grauen Knötchen in der Iris, welche an einer Stelle etwas dichter zusammengedrängt sind und dadurch eine plaque-förmige halbstecknadelkopfgrosse graugelbliche Erhabenheit bedingen. Bei Betrachtung mit der Lupe	*L. A.* An der Impfstelle ganz flache Ektasie von kaum Linsengrösse mit durchscheinendem kleinem Irisprolaps im Centrum. Der Pannus greift über die ektatische Partie bis über die Grenze des obern und mittlern Hornhautdrittels herunter. Unterhalb der unteren Pannus-Grenze drängt sich ein mondsichelartig gestaltetes weissliches Exsudat vor die Pupille, diese nahezu vollständig verdeckend. Nur der untere Rand der Pupillaröffnung ist noch zu erkennen. Die Hornhaut, überall von spiegelndem Glanz, ist unterhalb des Panuus eine Strecke weit grau rauchig getrübt, weiter unten ganz klar. Ganz kleines onyx-artiges Hypopyon. Die Iris noch wenig geröthet, doch deutlich radiär gefaltet. Mit der Lupe sieht man in den gerötheten Falten, namentlich nahe der Pupille, allerdings nicht sehr deutlich, kleine Knötchen hervortreten. *R. A.* An der Impfstelle Keratektasie, deren Kuppe stark käsig infiltrirt, in Nekrose begriffen ist, und zur Perforation neigt. Der Pannus fehlt an dieser Stelle; im übrigen reicht er nicht ganz bis zur Mitte der Hornhaut. Diese hat	*L. A.* Hornhaut überall spiegelnd; in der Nähe der Impfstelle ein zarter Pannus, der sich in der Mitte bis über das obere Hornhautdrittel erstreckt. Keine Keratektasie. Unterhalb des Pannus breitet sich fast über das ganze Gebiet der vorderen Kammer, mit Freilassung der Randpartien, ein grauer rauchiger Schleier von unregelmässiger Begrenzung aus. Innerhalb desselben treten an verschiedenen Punkten mehr graugelblich gefärbte circumscripte Fleckchen hervor. Ein solches verdeckt gerade die Pupille. Unterhalb des unteren Pupillarrandes finden sich 2 scharf umschriebene graugelbe submiliare Flecke. Am Boden der vorderen Kammer befindet sich ferner ein ebenso aussehender von über Stecknadelkopfgrösse. Nach vorn von dem letzteren ist noch ein ganz feines grauweisses Knötchen erkennbar. Vom untern Rande her beginnt ein sichelförmiger Pannus die Hornhaut zu umziehen. Die Iris, soweit sichtbar, ist deutlich geröthet. *R. A.* zeigt überall spiegelnden Glanz der Hornhaut. An der Impfstelle eine ganz flache Keratektasie von kaum halber

		namentlich in der nächsten Umgebung des Pupillarrandes zahlreiche eben sichtbare grauweisse Stippchen eingelagert zu sein. Der ganze Rand der Iris ist besetzt mit reichlichen feinsten Körnchen. Die Iris selbst ist leicht gefaltet, aber nicht diffus hyperämisch.	erkannt werden kann. Immerhin sieht man doch die starke Faltung und Injection derselben deutlich. Die nach der Pupille zu gelegenen Falten sehen gelblich aus. Nahe dem unteren Rande der Iris, etwas von der Frontalebene nach hinten, sieht man mehrere kleine, mehr graue Knötchen in der Iris.	noch sehr zart, nimmt kaum das obere Drittel der Hornhaut ein. In der Vorderkammer befindet sich, ziemlich nahe der Hornhaut gelegen, ein grauer zarter Exsudatschleier, und ausserdem dicht vor der Pupille gelegen ein massiverer gelbweisser Exsudatklumpen. Die Iris ist, namentlich in den unteren Partien, deutlich injicirt und radiär gefaltet, und lässt daselbst sehr zahlreiche, verschieden grosse, weissliche Knötchen erkennen, von eben sichtbaren bis zu halb Hirsekorngrösse. Die Knötchen-Eruption ist am deutlichsten unterhalb der Pupille. Von unten her beginnt ein Pannus aufzusteigen.
			Beginn der Tuberkulinbehandlung.	
12/I	92	*L. A.* Fortschreitender Process. Beginn der Abstossung der Narben-Ektasie. *R. A.* Kleinere Narben-Ektasie.	Fortschreitender Process. *L. A.* Starke Keratektasie, auf deren Gipfel Irisprolaps. Darunter käsige Einlagerungen. Zahlreiche deutliche Tuberkel. Iris stark gewulstet und geröthet. *R. A.* Prolaps grösser und am Gipfel in Nekrose begriffen.	*L. A.* Pannus oben bis zur Mitte der Hornhaut, ebensoweit halbkugelige Keratektasie, welche im unteren Theil käsig, im oberen durchscheinend ist und zahlreiche deutliche Knötchen erkennen lässt. Von unten her schiebt sich ein mehrere mm breiter Pannus in die Höhe. Pupille im oberen Theil durch den von oben herabziehenden Pannus bedeckt, im Uebrigen durch grauweisses Exsudat verlegt, welches sich bis auf den Iris-Rand erstreckt. Die Iris ist, soweit sie an den Seiten sichtbar wird, stark ge-

Datum	Kaninchen No. 40 Controlthier	Kaninchen No. 41 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 42 Tuberkulinthier
			röthet und lässt zahlreiche feinste grauweisse Knötchen erkennen. *R. A.* zeigt eine mehr prominente, im Uebrigen so wie links beschaffene Vorwölbung. Die Pupille ist theils durch letztere selbst, theils durch Exsudat verschlossen. Unten kein Pannus. Iris stark geröthet, Knötchen in ihr nicht zu erkennen.
22/I 92	*L. A.* Ganz phthisisch, stark eitrig secernirend. Die Abstossungsstelle des Prolapses granulirend. *R. A.* Erbsengrosser, zum grössten Theil von einigen graugelblichen Flecken und Streifen durchzogener Prolaps. Pannus sehr gering, blass. Um den Rand des Prolapses eine schmale Zone rauchiger Trübung; innerhalb derselben, etwas vor der Mittellinie, ein gelbliches Knötchen. Hornhaut im Ganzen klar. Pupille ziemlich weit. Iris geröthet und von zahlreichen grauen Fleckchen und Streifchen durchsetzt.	*L. A.* Prolaps von der Grösse einer Pferdebohne, im Allgemeinen von grauem Aussehen mit breitem, basalem Pannus und zahlreichen Knötchen. Unterer Theil der Hornhaut nur ganz schwach getrübt. Iris geschwellt und geröthet. Pupille durch den Prolaps verdeckt. *R. A.* Geringer quantitativer Unterschied gegen links; Prolaps etwas kleiner; sonst ebenso.	*L. A.* Das Auge erscheint gross. Erbsengrosse Ektasie an Impfstelle, grau durchscheinend; von derselben zieht sich nach unten bis zum Boden der Vorderkammer ein gelber, käsiger, bis zu mehreren mm breiter Streif. Iris stark hyperämisch, nicht deutlich gewulstet. Ueber den käsigen Streif zieht sich ein deutlicher Pannus nach unten, mit stark injicirten grossen Gefässen. *R. A.* Ueber erbsengrosser, an der Spitze nekrotisch werdender Prolaps. Mässige Injection. Am Boden der Vorderkammer drei weisslich-gelbe, stecknadelkopfgrosse Einlagerungen.

L. A. sehr stark zusammengeschrumpft, in der Augenhöhle fast nur der über erbsengrosse, grauliche, an der Oberfläche spiegelnde, reizlose Prolaps sichtbar.

R. A. An Impfstelle kleinerbsengrosser, theils graugelblicher, theils schwärzlich durchscheinender, spiegelnder Prolaps. Hornhautrest nur leicht getrübt. Pupille weit. Iris grau, mit einigen mattrothen Streifchen. Conjunctiva reizlos.

Todt gefunden.

Section:

Keine Lymphdrüsen an Ohrwurzeln und Kieferwinkel zu finden.

In den Organen nirgends Knötchen, ausgenommen einige röthlichgelbe, subserös sitzende in der Leber (Psorospermien).

Magen stark mit teigigem Inhalt erfüllt.

Dickdarm aufgetrieben, mit Gas und graubräunlichem, flüssigem Inhalt erfüllt.

Milz sehr schmal und dünn, schlaff und sehr blutarm.

L. A. Der mittlere Theil der Hornhaut ist von einem gerade von oben nach unten ziehenden, über $^1/_2$ cm breiten Streifen käsigen Exsudates eingenommen; in der spiegelnden Oberfläche desselben sind einige injicirte Gefässe sichtbar. Hornhautrest undurchsichtig. Conjunctiva reizlos.

R. A. An Impfstelle linsengrosser, graulich bis schwärzlich durchscheinender Prolaps, von dem aus gerade nach unten bis zum Boden der Vorderkammer ein schmaler Streifen eines graugelblichen Exsudates zieht. Hornhaut spiegelnd, aber undurchsichtig. Conjunctiva reizlos.

Datum	Kaninchen No. 40 Controlthier	Kaninchen No. 42 Tuberkulinthier
9/III 92	*L. A.* Phthisischer Stumpf mit linsengrossem, durchscheinendem Staphylom-Rest, völlig reizlos, keine Spur von Secretion. Nichts von käsigen Massen oder Knötchen zu sehen. *R. A.* Prolaps an Grösse unverändert, aufgehellt; die käsigen Massen beschränken sich auf einen linearen Randstreifen. Beiderseits kleine Submaxillardrüsen fühlbar.	*L. A.* An Impfstelle keine partielle Ektasie. Der grösste Theil der sichtbaren Bulbus-Fläche, die etwas in toto vorgebuckelt ist, wird von einer gelblichen Masse eingenommen, die mit glänzender Cornea bedeckt ist und von einigen Gefässen durchzogen ist. *R. A.* Kegelförmiges, meist durchsichtiges Staphylom ohne käsige Einlagerungen an der Impfstelle, begrenzt von einem Streifen weisslich getrübter Hornhaut, in welcher ein Gefäss entlang zieht. Hornhaut im Uebrigen spiegelnd; Iris nicht sichtbar. Beiderseits spärliche, sehr kleine Halslymphdrüsen fühlbar.
17/VI 92	Das Thier ist ausgewachsen und in gutem Zustande. *L. A.* Ganz kleiner, reizloser, durchsichtiger Cornea-Rest. *R. A.* Gut erbsengrosse Keratektasie oben, zum grössten Theil schwarz durchscheinend, von geringen opaken Bindegewebszügen durchzogen. Am unteren Rande desselben einige graugelbliche submiliare Einlagerungen. Die übrige Cornea ist ganz klar und durchsichtig. Pupille ziemlich weit, Iris reizlos.	Das Thier ist sehr gross, in gutem Zustande, hat sechs muntere Junge. *L. A.* etwa um die Hälfte vergrössert; die Hornhaut im Ganzen von glatter Oberfläche, in der Mitte von reichlichen undurchsichtigen Narben durchzogen. Im unteren Theil der Vorderkammer liegt eine anscheinend nicht sehr dicke, gelbe Masse von etwa $^3/_4$ cm Querdurchmesser, über welche noch einige Gefässe hinziehen. *R. A.* An der Impfstelle eine flache, zumeist durchsichtige, von einigen Narben durchzogene Ektasie, welche an einer Stelle einen gelblichen Heerd, und an ihrer Basis einige injicirte Gefässe besitzt. Der Rest der Hornhaut ist glatt und glänzend, aber von mehrfachen, von der Impfstelle ausstrahlenden narbigen Trüben durchsetzt. Iris nicht deutlich zu sehen.

Die Augen bieten dasselbe Bild wie am 17/VI.

Section:

Beiderseits keine Lymphdrüsen an der Ohrwurzel. Am linken Unterkieferrande entlang sitzen drei gut bohnengrosse, stark geröthete, auf der Schnittfläche saftig aussehende Lymphdrüsen, am rechten Kieferwinkel eine kleine graugelbliche.

Linke Lunge frei von Tuberkeln; in beiden Lappen pneumonische Infiltration; rechte Lunge gleichfalls ohne Tuberkel; im Oberlappen ein pneumonischer Heerd; frische fibrinöse Pleuritis. Am Lungenhilus einige erbsengrosse Lymphdrüsen von weicher succulenter Beschaffenheit.

Leber dunkelbraunroth; enthält eine Anzahl subseröser gelber, nicht prominenter Heerdchen.

Milz $4^1/_2$ cm lang, $^3/_4$ cm breit; Follikel geschwellt, Pulpa blutreich. Keine Tuberkel.

Nieren von normalem Aussehen.

Im Netz eine Anzahl Cysticerken.

In dem Saft der pneumonischen Lungenpartien finden sich sehr zahlreiche schlanke Bacillen, weniger im Blut; in Milz und Lymphdrüsen keine.

Thier leider verloren gegangen.

Epikrise der III. Versuchsserie.

Die Kaninchen dieser Versuchsreihe waren mit möglichst gleichmässigen Bröckchen derselben Reincultur wie diejenigen der ersten Serie inficirt worden, und das Material war in so geringer Menge wie nur möglich eingebracht worden, um die stürmischen Erscheinungen, welche bei Verwendung reichlicherer Mengen auftraten, zu vermeiden, und womöglich eine ganz leichte circumscripte Augentuberkulose zu erzielen. So gelang es zwar nicht einen so reizlosen Anfangsverlauf wie etwa mit Perlsuchtmaterial hervorzubringen, aber die Augen wurden doch durchweg weniger rasch käsig, als die der in der ersten Serie verwendeten Kaninchen, und ein grosser Theil der Augen kam, nachdem sich das an der Impfstelle entstandene Staphylom abgestossen, in einen Zustand relativer Heilung, d. h. der mehr weniger grosse Rest des Auges wurde reizlos, die Entzündungserscheinungen hörten auf, die gebildeten Exsudatmassen verringerten sich allmählich. Die Hornhaut hellte sich auf, so dass wenigstens in einigen Fällen wohl eine wenn auch verminderte Sehfähigkeit wiederkehrte. In diesem Zustand befand sich 7 Monate nach der Impfung sowohl das Control-, als das noch lebende Tuberkulinthier; eine wesentliche Besserung war durch die Injectionen nicht zu constatiren gewesen; freilich war in diesen Fällen auch keine Verstärkung der entzündlichen Erscheinungen unter dem Einfluss der Injectionen zu bemerken. Die Allgemeintuberkulose kam überhaupt nicht zur Entwicklung; wenigstens hatten die beiden nach 7 Wochen bezw. 7 Monaten secirten Thiere keine Spur davon. Das mit Tuberkulin behandelte Thier 42, welches leider nicht zur Section kam, hatte, nach seinem Ernährungszustand in der letzten Zeit seiner Beobachtung zu schliessen, auch keine Allgemeintuberkulose.

Das Resultat dieser Versuche war also, was die eventuelle Heilwirkung des Tuberkulins auf die Augentuberkulose angeht, wiederum ein negatives; trotz sorgfältiger Anwendung der Dönitz'schen Methode, und trotzdem der Infect, dank der geringen Menge und der offenbar geringen Virulenz des eingebrachten Infectionsmaterials einen sehr milden Charakter hatte, hat sich keine günstige Wirkung des Tuberkulins constatiren lassen.

IV. Versuchsserie.

Am 6/I 92 werden 6 nicht völlig ausgewachsene albinotische Kaninchen No. 44-49 mit etwa hirsekorngrossen Stückchen frischen Perlsuchtmaterials in die vordere Kammer je eines Auges inficirt. Drei dieser Thiere wurden nur in die Vorderkammern des rechten Auges, die drei andern in die des linken, und gleichzeitig subcutan am Rücken mit dem gleichen Material inficirt. Eins der drei Thiere diente zur Controle, die je 2 andern wurden zur Tuberkulinbehandlung nach Dönitz bestimmt.

Die Infection nahm zu Anfang den typischen Verlauf, wie er von Baumgarten beschrieben wurde; die Augen blieben in der ersten Zeit fast reactionslos, bis sich dann allmählich die bekannten Erscheinungen einstellten. Ebenso verheilten die Impfwunden der Haut zunächst, dann wurde die Impfstelle infiltrirt und es bildete sich ein Geschwür. Die Doppelinfection beeinflusste weder die Augen- noch die Haut-Tuberkulose.

Am 27/I 92, also gerade 3 Wochen nach der Infection, begann die Tuberkulin-Therapie, beginnend mit 0,001, alle 3 Tage steigend, bis zum 22/II 92. Dann wurde die Therapie eingestellt, weil angesichts des mehr weniger tief zerstörten Zustandes der Augen von einer Wiederherstellung überhaupt keine Rede mehr sein konnte. Die Dose war am 22/II zum dritten Male 0,02 Tuberkulin. Jedes der Thiere hatte innerhalb 27 Tagen im Ganzen 0,2 g Tuberkulin bekommen.

Uebersichtstabelle der Versuchsserie IV
(Impfung mit Perlsuchtmaterial. Kaninchen 44-49).

No.	Thier	Geimpft den	Der Behandlung Art	Der Behandlung Dauer	Lebensdauer	Sectionsbef.	Anfangsgewicht	Endgewicht
44	Albinotische Kaninchen	6/I 92 frisches Perlsuchtmaterial intraocular	Controlthier zu 46 und 47 unbehandelt		getödtet 15/III 92	Allgemeintuberkulose	2350	2090
45		dito	0,2 Tuberkulin 0,001-0,02 in je 3 Tagen steigend	27/I 92 — 22/II 92	dito		2600	2200
46		dito	dito	dito	zum 2. Mal mit Perlsuchtpassagevirus geimpft (1/IV 92) † 18/19/IV 92		1890	1720
47		6/I 92 wie 44-46 und subcutan	Controlthier zu 48 und 49 unbehandelt		getödtet 1/IV 92		1590	1700
48		dito	0,2 Tuberkulin 0,001-0,02 in je 3 Tagen steigend	27/I 92 — 22/II 92	† 1/IV 92		1750	1350
49		dito	dito	dito	getödtet 2/IV 92		1300	1310

Verlaufstabelle di

Datum	Kaninchen No. 44 Controlthier	Kaninchen No. 45 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 46
		Beginn der Tuberkulinbehandlung.	
27/I 92	Conjunctiva geschwellt, wenig secernirend. Conj. bulbi rings um die Cornea sehr stark injicirt. An Impfstelle eine stecknadelkopfgrosse, grauliche, durchscheinende Prominenz mit einem weisslichen undurchsichtigen Centrum. An Stelle des Impfmaterials liegt in der vorderen Kammer eine hirsekorngrosse, grauweisse Masse. Die Cornea hat überall spiegelnden Glanz; die Iris ist sehr stark geröthet und in radiäre wulstige Falten gelegt. Man erkennt in ihr, besonders gerade nach vorn und gerade nach hinten, mehrere eben sichtbare grauweisse Knötchen. Hypopyon von weisslicher Farbe. Um die Impfstelle beginnt ein ganz feiner Pannus.	Conjunctiva geschwellt und geröthet, mit schleimigeitrigem Secret bedeckt. Impfstelle in halblinsengrosser Ausdehnung leicht vorgebuchtet, von einem 2 mm breiten zarten Pannus überzogen. An Stelle des Impfmaterials findet sich eine nicht scharf begrenzte, graugelb durchscheinende Einlagerung. Die Hornhaut zeigt überall spiegelnden Glanz. Iris ziemlich stark geröthet und geschwellt, nicht deutlich gewulstet. In ihr sitzen gerade nach hinten und besonders nahe dem inneren Rande 4 deutliche, stecknadelspitzgrosse bis fast miliare weissliche, anscheinend kugelrunde Knötchen mit flaumigem Rande, sowie viele kleinere. Auch in der vorderen Hälfte der Iris finden sich zahlreiche, nur im Allgemeinen kleinere und wenig prominente grauweissliche, runde Einlagerungen. Hypopyon mässig gross, graugelblich. Auch unten beginnender Pannus.	Conjunctiva blass und se cretionslos, nur im oberen Theil des Bulbus von einig gen injicirten Gefässen durchzogen. Impfwund vernarbt. Ihre nächste Um gebung ganz wenig pro minent. Das eingebracht Impfmaterial liegt anschei nend unverändert da, um geben von einem Wall stark geschwellter und ge rötheter Irissubstanz. Un terhalb desselben, nah dem freien Irisrande, lieg ein etwa sandkorngrosses grauweisses Knötchen. Di Hornhaut hat überall spie gelnden Glanz; von Pannu nichts zu bemerken. Iri im Allgemeinen grauröth lich, nicht gefaltet, un hauptsächlich an der äusse ren Circumferenz stärke fleckig geröthet; hier zeig sie stärker injicirte Gefäss Der innere freie Rand is besonders nach vorn unte mit einem kragenartige graulichen Exsudatsau besetzt. Knötchen ausse dem oben genannten nich zu erkennen. Pupille etwa in der Längsrichtung ver zogen.

suchsserie IV.

Kaninchen No. 47 Controlthier	Kaninchen No. 48 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 49 Tuberkulinthiere
	Beginn der Tuberkulinbehandlung.	
njunctiva ein wenig injicirt. rnealwunde vernarbt, benender feinster Pannus. rnea überall spiegelnd. An lle des Impfmaterials sieht n einen grösseren, gelbln Fleck, umhüllt von grauer flaumiger Masse, der s aufgelagert. Dieselbe ist dieser Stelle scheinbar was prominent. Sie ist im Ganzen grauroth, ganz wach radiär gewulstet, et- s fleckig geröthet, und zeigt sonders auf der hinteren lfte bei genauerem Zusehen ige stecknadelspitzgrosse, dbliche Knötchen mit hyperischem Hofe. Die Hautpfstelle zeigt an Stelle der unde einen kleinen trocken Schorf. Die Haut ist kaum infiltrirt.	Conjunctiva blass, doch etwas stärker injicirt als am rechten Auge; auf der Conj. bulbi oben sind stärkere Gefässäste sichtbar. Impfwunde glatt vernarbt, an Stelle des Impfmaterials ein hirsekorngrosses, gelbliches Knötchen mit graulicher Umgebung. Iris in der Umgebung in 2 stärkeren rothen Falten gewulstet, in deren vorderer ein gelbliches Knötchen durchschimmert. Hornhaut glatt und spiegelnd. Iris im Allgemeinen dunkelgrauroth, in undeutliche wulstige Falten gelegt. Pupille senkrecht verzogen, zeigt besonders vorn, hinten und unten Andeutung eines graulichen Saums. In der Iris vorn, oben und hinten undeutliche graue Knötchen. Kein Pannus. Haut-Impfwunde glatt vernarbt, nach vorn und oben davon ein linsengrosses circumscriptes Infiltrat.	Das Thier sieht sehr mager aus und zeigt zahlreiche Bisswunden, besonders am r. Ohr und an der r. Rückenseite. Das inficirte Auge secernirt schwach eitrig; Conjunctiva stark injicirt. Impfwunde glatt vernarbt, aber an ihrer Stelle ist eine leichte Ektasie, die etwas graulich getrübt ist. Beginnender Pannus. An der Impfstelle ein gelbliches, mohnkorngrosses Knötchen, in graulichen Massen eingebettet, durchschimmernd. Cornea glatt und spiegelnd. Iris dunkelgrauroth, besonders unten mässig stark in wulstige Falten gelegt; in ihr zahlreiche feinste graue bis grauweisse Knötchen. Es treten namentlich 2 Gruppen hervor, eine im vorderen Quadranten mit 5 deutlichen Knötchen, von denen das grösste halbmiliar ist; eine zweite im unteren Quadranten zeigt ein beinahe miliares Knötchen, von denen sich ein etwas breiteres Exsudat nach unten erstreckt. Iris am inneren Rande besonders unten mit grauem, schleierartigem Exsudat belegt. An Hautimpfstelle Bisswunden; um die Wunde, welche reichlichen Eiter entleert, diffuse Infiltrationen. Das Thier wird isolirt.

Datum	Kaninchen No. 44 Controlthier	Kaninchen No. 45 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 46 Tuberkulinthiere
28/I 92	Unverändert.	Deutliche „Reaction“ (?): starke schleimig-eitrige Secretion der Conjunctiva. Starke, diffuse, rauchige Trübung der Hornhaut mit Verminderung des spiegelnden Glanzes. Die Tuberkel erscheinen etwas grösser und gelber.	Keine Reaction.
29/I 92	Starke Injection der Conjunctiva; an der Impfstelle ein kleiner injicirter Buckel mit weisslichem Centrum; stellenweise bis 1½ mm breiter circulärer Pannus; Cornea leicht diffus rauchig getrübt; Impfmaterial unter dem Pannus, in grauliches Exsudat gehüllt, durchschimmernd. In der Vorderkammer ein ziemlich reichliches grauweissliches, nicht ganz opakes Hypopyon. Iris blutroth durchschimmernd, in hohe unregelmässige, wulstige Falten gelegt und besonders gegen die Pupille hin mit weisslichen Flecken besetzt.	Conjunctiva ziemlich stark injicirt; leichter circulärer Pannus. Cornea wie gestern. Iris roth durchschimmernd, nicht in deutliche Falten gelegt, im Niveau unregelmässig; auf ihr besonders im hinteren und unteren Quadranten stecknadelspitzgrosse bis miliare weisse, kugelige Exsudate bezw. Knötchen. Von den Randknötchen am hinteren freien Rande der Iris ziehen sich wolkige Exsudate in die ziemlich weite, unregelmässig begrenzte Pupille. Die weisslichen Knötchen im unteren Quadranten sind in ein gemeinsames, unregelmässig gelagertes, grauliches Exsudat eingebettet.	Wenig verändert, nur Ir etwas stärker injicirt, be ginnt besonders im hinte ren Quadranten faltig z werden. Daselbst scheine auch einige Tuberkel sich bar zu werden.
31/I 92	Starke Injection der Conjunctiva; an der Impfstelle ein gelbliches Knötchen. Bis über 2 mm breiter Pannus, circulär, hochroth.	Augenlider verklebt. Conjunctiva stark injicirt, secernirend. Starker Pannus. Cornea stärker getrübt, Iris matter durchschimmernd.	Conjunctiva stärker injicir Oben beginnt sich ei dünner Pannus vorzuschie ben, in dessen Nachbar schaft die im Ganzen noc

Kaninchen No. 47 Controlthier	Kaninchen No. 48 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 49 Tuberkulinthiere
Unverändert.	Ganz leichte, rauchige, diffuse Trübung der Cornea, sonst keine Reaction.	Starke Injection der Conjunctiva besonders oberhalb der Impfwunde. Die Cornea deutlich diffus rauchig getrübt. Die vorher sichtbaren Tuberkel deutlicher; im hinteren Quadranten eine Gruppe von neuen in den stärker gewulsteten Iris-Falten sichtbar geworden.
Keine wesentliche Veränderung.	Oben beginnender sichelförmiger Pannus. Randinjection. Cornea ziemlich stark rauchig diffus getrübt; auch unten beginnender Rand-Pannus. Iris dunkelroth durchschimmernd, mit mässig gewulsteten Falten auf ihr zahlreiche graue Knötchen. An der Infectionsstelle 2 gelbe miliare Knötchen, in grauliches Exsudat eingebettet. Pupille unregelmässig, etwas senkrecht verzogen und mit unregelmässigem, grauem Saum eingefasst.	Pannus namentlich unten deutlich. Cornea beginnt sich rauchig zu trüben. Iris ganz besetzt mit Knötchen. Exsudat am Rande der Pupille dichter geworden.
Conjunctiva relativ mässig inicirt, oben Pannus stärker geworden. Cornea klar, nur unten leicht rauchig getrübt. Iris im Allgemeinen grauroth,	Der Process ist im Ganzen etwas fortgeschritten.	Starke Injection und reichliche Secretion der Conjunctiva. Pannus circulär geworden. Cornea diffus getrübt. Iris grauroth durchschimmernd;

Datum	Kaninchen No. 44 Controlthier	Kaninchen No. 45 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 46
	Cornea trüber als vorher, doch noch spiegelnd. In der Iris multiple grauliche Knötchen. Unten ein grauliches Exudat, über den Pannus vorragend.	Die auf letzterer sitzenden Knötchen vergrössert. In die Pupille ragt von den Randknötchen Exsudatmasse hinein. Im untern Theil der Vorderkammer liegt ein grosses wolkiges Exsudat.	klare Cornea getrübt is Iris viel stärker injicir hochroth, beginnt sich stär ker zu wulsten. Einig Tuberkel deutlicher sich bar. Ueber der Pupille ei flockiges schleierartiges Exsudat.
2/II 92	Geringer Fortschritt.	Starker Bouphthalmus. Exsudat besonders über der Pupille vermehrt. Pannus breit, hochroth. An der Impfstelle eine halblinsengrosse gelbliche Nekrose, über der die Gefässe sich vereficiren.	Pannus circulär. Hornhau diffus ganz leicht getrüb Iris stark gewulstet, vo massenhaften Knötchen durchsetzt.
8 II 92	Auge stark vorgebuckelt. Hornhaut bis auf einen unregelmässig begrenzten horizontal stehenden centralen, $^3/_4$ cm langen, $^1/_2$ cm breiten, rauchig getrübten Fleck von dunkelrothem Pannus überzogen. An Impfstelle eine stecknadelkopfgrosse, weisse, gefässfreie, nekrotische Partie. Conjunctiva stark secernirend. Iris nur am Pupillarrand schwach durchschimmernd; daselbst einige Knötchen in ihr erkennbar.	Sehr bedeutender Bouphthalmus. Reichliche dünnschleimigeitrige Conjunctivalsecretion. Pannus hellroth, circulär. Mittlere Hornhautpartie dick grau-gelblich infiltrirt, ohne Glanz, uneben, trocken. An Impfstelle ein ca. $^1/_2$ cm im Durchmesser haltender fast kreisrunder Käseheerd. Von der Iris nichts zu sehen.	Mässiger Bouphthalmus. Geringe Conjunctivalsecre tion. Hellrother circulärer bis $^1/_2$ cm breiter Pannus Hornhaut getrübt, doc noch spiegelnd; man sieh eben noch die Pupille un die Iris durchschimmern In letzterer stecknadelkopfg grosse graugelbe Einlage rungen.

Kaninchen No. 47 Controlthier	Kaninchen No. 48 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 49 Tuberkulinthiere
as rauh. An der Impfle schimmert eine gelbliche Masse durch.		auf ihr aufgelagert bis linsengrosse Exsudatmassen, ebenso über der Pupille.
irculärer Pannus, diffuse hte Trübung der Cornea. der Iris zahlreiche Knötn; am Rande grauer Exsudatbelag.	Pannus circulär geworden, Mässiger Grad von Bouphthalmus; sonst keine wesentliche Aenderung.	Starker Bouphthalmus. Breiter Pannus; Rest der Hornhaut stark getrübt. Iritisches Exsudat kaum noch durchschimmernd, Knötchen darin nicht deutlich erkennbar. Hautimpfstelle deutlich infiltrirt.
sig starker Bouphthalmus. r geringe Conjunctivalsetion. Pannus bis halbcenterbreit, dunkelbläulichn. Mittlerer Hornhautrest a halbpfenniggross, spiend, aber leicht getrübt. tlich fühlbare submaxillare nphdrüse. An der Hautfstelle erbsengrosse Infiltration.	Geringe Conjunctivalsecretion; Mässiger Bouphthalmus. Hellrother, breiter, circulärer Pannus. Hornhautrest halbpfenniggross, unregelmässig begrenzt, noch spiegelnd, aber trübe. An Impfstelle fast stecknadelkopfgrosse weisslichgelbe Nekrose. Man sieht die Pupille und die Iris noch eben durchschimmern; in letzterer zahlreiche verwaschene, gelbliche Einlagerungen. Am Hals eine kleine Lymphdrüse. An der Hautimpfstelle eine flache, pfenniggrosse, in ihrer Umgebung mehrere linsengrosse Infiltrate.	Enormer Keratoconus. Pannus breit, hellroth. Hornhautrest 2 cm lang, $^1/_2$ cm breit, zwar noch spiegelnd, aber undurchsichtig, schmutzig-graugrün gefärbt. Die Basis der Hornhaut zeigt am ganzen hinteren Rande einen unregelmässig zackigen, halbmondförmigen Riss von 2-3 mm Breite, dessen Ränder und Grund gelblich und schwärzlich verfärbt sind. Von der Iris nichts zu erkennen. In der Umgebung des Auges angetrocknete Blutkrusten. Am Halse mehrere bis linsengrosse Lymphdrüsen. An der Hautimpfstelle eine flache, über pfenniggrosse infiltrirte Partie, welche eine reichlich käsigen Eiter secernirende Perforation trägt. Etwa 1 cm dahinter eine zweite lochförmige Perforation.

Datum	Kaninchen No. 44 Controlthier	Kaninchen No. 45 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 46 Tuberkulinthiere
10/II 92	Der dunkelrothe Pannus bedeckt die Hornhaut bis auf einen halb bohnengrossen Rest, welcher undurchsichtig, aber noch spiegelnd ist. Secretion mässig, Nekrose wie am 8/II 92.	Kolossaler Bouphthalmus. Der centrale Hornhautrest ist nekrotisch geworden; an seiner Stelle sieht man in der Mitte des Bulbus ein 1 cm langes, $^1/_2$ cm breites, horizontal sitzendes Ulcus mit aufgeworfenen Rändern, von gelblichen Borken bedeckt. Die Nekrose an der Impfstelle vergrössert, leicht prominent. Pannus hellroth.	Pannus etwas breiter. Hornhautrest ganz un durchsichtig geworden.
15/II 92	Totaler Pannus von mattgraurother Farbe. Nekrose an Impfstelle fast halblinsengross.	Vorwölbung des Auges noch stärker geworden. Pannus total bis auf das Centrum, wo die quere Borke noch aufsitzt. An Impfstelle linsengrosse Nekrose. In ihrer Umgebung Knötchen (?).	Hornhautrest nicht verkl nert, trocken, glanzlo grüngelb verfärbt. Pann ziemlich hellroth. An d Impfstelle schimmert a der Tiefe ein gelblich Heerd durch.
29/II 92	Keine wesentliche Aenderung. Pannus mattgrauroth.	Bulbus ungefähr kastaniengross vorgebuckelt, mit hellrothem, breitem, leicht blutendem Pannus. Die centrale Borke beginnt sich abzuheben. Nekrose an	Ziemlich unverändert. C traler Hornhautrest gr lichgelb, rauh, nekroti

Kaninchen No. 47 Controlthier	Kaninchen No. 48 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 49 Tuberkulinthiere
nnus breiter geworden, rnhautrest undurchsichtig. Knoten an der Hautimpfstelle wächst.	Zunehmende Trübung des Hornhautrestes.	Keratoconus kleiner geworden, ebenso der Hornhautrest. Die Wunde am hinteren Hornhautrande schmutzig belegt. Die Geschwüre an der Hautimpfstelle wachsen und secerniren reichlich.
ornhautrest ganz trübe, ulich, in der Mitte mehr isslich. Oberfläche rauh, wie leicht gekörnt. utknoten bohnengross, trägt linsengrosses, secernirenes Geschwür. Deutliche lslymphdrüsen links und Leistendrüsen rechts.	Hornhautrest graugelblich, undurchsichtig; Oberfläche beginnt rauh zu werden. Pannus hellroth. An der Impfstelle ein halblinsengrosser, theils weisslicher, theils gelblicher Fleck. An der Hautimpfstelle ein flacher, fast Zweipfennigstück grosser Knoten, an einer Stelle mit einer über linsengrossen Borke belegt. Nach rechts davon mehrere in der Haut sitzende Knötchen. In der Leistenbeuge eine deutliche Lymphdrüse.	Der Bulbus ist zusammengefallen und bietet das Bild der Phthisis bulbi. Starke käsigeitrige Secretion.
nnus heller roth wie früher, ch immer noch von mehr uer Farbe als der der inirten Thiere; er ist gegen n Hornhautrest durch eine wärzlich braune Linie abgrenzt. Jener ist 3 mm lang	Bulbus nicht sehr stark vorgewölbt. An der Grenze des oberen Pannus eine schwärzlichbraune Linie. Impfstelle käsig. Hautknoten ziemlich unverändert.	Status idem.

Datum	Kaninchen No. 44 Controlthier	Kaninchen No. 45 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 46 Tuberkulinthiere
		Impfstelle wächst. Knötchen daselbst nicht deutlich.	
		22/II 92 Da die Augen rettungslos verloren sind, wird die Tuberkulinbehandlung eingestellt.	
29/II 92	Nekrose fortschreitend. Pannus grauroth, seine Gefässe etwas weiter; sonst status idem.	Pannus hellroth, mit mehrfachen käsigen Ulcerationen bedeckt. Hornhautrest abgestossen; die Stelle zeigt eine Art von diphtheritischem Belag.	An Stelle der Hornhaut mitte ein mit käsigem Belag bedecktes seichtes Ulcus
9/III 92	Ausser der Nekrose an der Impfstelle findet sich noch eine solche von fast Linsengrösse im vorderen Augenwinkel, u. mehrere kleinere noch nicht durchbrochene, am untern Rand. Mehrere bis erbsengrosse submaxillare Lymphdrüsen fühlbar.	An Stelle des grossen kugligen Bouphthalmus findet sich ein kugelförmiger relativ kleiner Stumpf mit reichlichem käsig-eitrigen Secret bedeckt. Submaxillardrüsen deutlich nachweisbar, linsengross, relativ weich.	Ausser der kleinen kau veränderten Geschwürs fläche in der Mitte find sich am hintern Auge winkel mehrere bis linse grosse nekrotische Partie Submaxillardrüsen deutli etwa linsengross, relat weich.
14/III 92	Status idem.	Status progressus.	Nekrosen am hintern Augenwinkel confluirt.
31/III 92	—		Abmagerung. Fortschr tende Vereiterung de Bulbus.

Kaninchen No. 47 Controlthier	Kaninchen No. 48 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 49 Tuberkulinthiere
ebenso breit, trübe, unhsichtig. Am hintern Umdes Bulbus wird eine käMasse sichtbar. Hautfstelle nicht wesentlich verändert.	22/II 92 Da die Augen rettungslos verloren sind, wird die Tuberkulinbehandlung eingestellt.	
nus total, hellroth, doch einem Stich ins Blaue. vorderen Augenwinkel lintrosser käsiger Durchbruch. gsum in der Peripherie immern käsige Massen durch.	Pannus total. Oben Durchbruch einer käsigen weisslichen Masse; ringsherum schimmern gelbliche Massen durch.	Status idem.
Volumen des Auges vielt noch etwas vergrössert; en und unten neue neische Stellen. Halslymphen deutlich, nicht über engross. An der Hautpfstelle ein gut linsenses mit Borke bedecktes chwür, auf pfenniggrosser er Infiltration sitzend. en in der Leistenbeuge einige kleine Drüsen.	Fortschreitender Process. Zunahme der kleinen Nekrosen. Halslymphdrüsen zahlreich, bis klein erbsengross. An Hautimpfstelle markstückgrosse, ziemlich dicke, derbe Infiltration, zum grossen Theil mit eingetrockneten Krusten bedeckt. Die Knötchen in der Umgebung wachsen. Hinten in der Leistenbeuge eine bohnengrosse Drüse fühlbar.	Der Stumpf des Auges wird allmählich immer kleiner. Halslymphdrüsen ziemlich zahlreich, aber klein. An Hautimpfstelle 1cm langes mit Borke bedecktes Geschwür, Infiltration gering. In der Leistenbeuge einige Drüsen. (Im Geschwürs-Eiter finden sich keine Tuberkelbacillen, wohl aber viele fremde Mikrobien.)
ne wesentliche Aenderung.	Ulceration des Auges nimmt langsam zu. Hautgeschwür vergrössert.	Ziemlich unverändert. Am Darmbeinkamm rechts eine bohnengrosse Drüse.
magerung. Sehr starke eiterung des Bulbus. Hautstelle unverändert.	Sehr starke Abmagerung. Hochgradigste Dyspnoe.	Mässige Abmagerung. Im Eiter des Hautknotens spärliche Tuberkelbacillen, neben spärlichen anderen Bacillen.

Datum	Kaninchen No. 44 Controlthier	Kaninchen No. 45 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 46 Tuberkulinthiere
	Durch Genickschlag getödtet am 15/III 92. *Section:* Beiderseits am Halse u. rechts am Ohre erbsengrosse Lymphdrüsen. In beiden Lungen mässig zahlreiche disseminirte bis linsengrosse Conglomerate von graulichen Knötchen, oft mit weisslichem Centrum. Stellenweise ältere Blutungen. An der Bifurkation der Bronchien links eine erbsengrosse Drüse, nicht verkäst. In der Milz am freien Rande einige stecknadelkopfgrosse weissliche Knötchen; zahlreiche feinste Knötchen im Parenchym. Beide Nieren zeigen mässig zahlreiche stecknadelkopfgrosse und noch grössere weisse Tuberkel, welche an der Oberfläche prominiren. In der Leber makroskopisch keine Tuberkel erkennbar, dagegen mehrere alte Psorospermienknoten. Im proc. vermiformis einige kleine käsige Follikel. Netz ohne bemerkbare Knötchen.	Durch Genickschlag getödtet am 15/III 92. *Section:* Auge phthisisch, kleiner Stumpf. Am rechten Ohre und beiderseits am Kieferwinkel Lymphdrüsen mit über stecknadelkopfgrossen theilweise confluirten käsigen Einlagerungen. Lungen beide durchsetzt von massenhaften harten, bis über erbsengrossen, gelblichen, prominenten, plaques-artigen Knötchen. Bronchialdrüse wenig geschwellt, mit vereinzelten hirsekorngrossen gelblichen Tuberkeln. Milz kaum vergrössert, enthält nur einige gelblich durchscheinende Knötchen. Nieren, namentlich die rechte, enthalten sehr zahlreiche submiliare bis miliare weissliche Knötchen. Leber von auffallend blasser gelbbrauner Farbe, von feinsten eben sichtbaren Knötchen durchsetzt. Netz frei. Ascites, Hydrothorax.	Am 1/IV 92 mit einem Stückchen eines Nieren tuberkels von No. 47 in gesunde linke Aug inficirt. Die Infe tion geht in völlig t pischer Weise an. † in der Nacht vom 18. 19/IV 92. *Section:* Rechtes Auge vo kommen verkäst bis a einen kleinen Stumpf. Linkes Auge reizlo an Stelle des Impfmateri sieht man einen grauge lichen Fleck zwischen Il und Cornea. Das Thier stark abgemagert. An den Kieferwi keln einige geschwolle Lymphdrüsen, name lich rechts. In der Gege der Parotis beiderseits ke Lymphdrüsen zu find Subcutanes Gewebe u Muskulatur auffallend t cken. Beide Lungen dur setzt von massenhaften g ben conglomerirten derb Heerden, die rechte m als die linke. Rechts Pl ritis adhaesiva. Bronch drüsen nicht geschwe Starke schleimige Br chitis. Leber nicht vergröss braunroth, anscheinend von Tuberkeln. Nieren nicht vergr

Kaninchen No. 47 Controlthier	Kaninchen No. 48 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 49 Tuberkulinthiere
ch Genickschlag getödtet am 1/IV 92.	† den 1/IV 92.	Durch Genickschlag getödtet am 2/IV 92.
Section:	*Section:*	*Section:*
uge vollkommen verkäst. linken Ohr eine bohnense Lymphdrüse mit lichen Knötchen. Aehn- am 1. Kieferwinkel. n der Hautimpfstelle kstückgrosses Infiltrat mit linsengrossem borkigen chwür. In der rechten ftbeuge eine bohnense Lymphdrüse mit ger Einlagerung. ronchialdrüsen nicht ntlich geschwellt. ungen mit sehr zahlhen graulichen durchscheiden, hier und da mit gelben Stippchen versehenen tchen von nicht über sengrösse dicht durchet. eber vergrössert, bräunroth, enthält undeutliche waschene gelbliche Flecken sehr spärliche runde graussliche submiliare Knötn. ieren stark vergrössert, allgemeinen blass, durchtzt von massenhaften erbsen- und kirschkernssen graulichen bis weissen, an der Oberfläche stark minirenden, mitunter fast tielt aufsitzenden (subcapren) Knoten. Milz 4 : 1 cm, blauroth, spärlichen graulichen und	Auge sehr stark verkäst, doch Form des Bulbus noch erhalten. Am linken Ohr eine ziemlich bohnengrosse erweichte Lymphdrüse. Am linken Kieferwinkel eine etwas grössere mit käsigen Einsprengungen. An der Hautimpfstelle ein 1½ cm langes, 1 cm breites, mit Borke bedecktes Geschwür, welchem in der Bauchwand eine Gruppe bis erbsengrosser Knötchen entspricht, die auf dem Durchschnitt intensiv gelb gefärbt sind. In der rechten Hüftbeuge eine gut bohnengrosse Lymphdrüse mit käsigen Einsprengungen. Lungen sehr voluminös, überall durch leicht lösliche zarte Adhäsionen m. der Pleura costalis verlöthet, ebenso mit dem Herzbeutel. In der Pleura des Zwerchfells und im Pericard eine Anzahl Knötchen. Die Lungen zeigen an der Oberfläche fast nur theils grau durchscheinende theils gelbliche kaum prominente Platten und Knoten, zwischen denen fast nichts mehr von Lungenparenchym sichtbar ist. Bronchialdrüsen nicht auffallend vergrössert.	Auge völlig phthisischer Stumpf. Links an der Ohrwurzel eine erbsengrosse, theilweise verkäste Lymphdrüse. Am Kieferwinkel einige desgl. In den Lungen sehr zahlreiche unregelmässige confluirende, zum grössten Theil gelbe, flach erhabene Knoten. Links fibröse Adhäsion zwischen Lungen und Zwerchfell. Bronchialdrüsen bis bohnengross, grau. Leber braunroth, enthält ziemlich zahlreiche submiliare, grauliche und einige grössere mehr gelbliche Heerde. Milz 3,5 : 1 cm; aus der Tiefe schimmern wenige gelbliche miliare Knötchen durch. In den Nieren zahlreiche bis kleinerbsengrosse weisse gelbliche Knoten. Im proc. vermiformis und im Dickdarm desgleichen; im Netz nichts von Knötchen. Entsprechend der Hautimpfstelle findet sich zwischen Haut und Muskel eine fast zweimarkstückgrosse käsige Partie; in der rech-

Datum	Kaninchen No. 44 Controlthier	Kaninchen No. 45 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 46
			sert, enthalten eine gr ringe Anzahl miliarer Knöt chen. Milz 4 : 3/4 cm. Makro kopisch ohne erkennbar Tuberkel. Netz frei. Im proc. vermifo mis eine grössere Anza kleinere Knötchen. Im Mesenteriu eine Anzahl geschwellte schiefrig gefärbter Lymp drüsen.

Epikrise der IV. Versuchsserie.

Wie aus vorstehender Tabelle ersichtlich, gingen also bei der Infection mit Perlsucht sämmtliche Augen zu Grunde, und sämmtliche Thiere bekamen allgemeine Tuberkulose, gleichviel ob sie mit Tuberkulin behandelt waren oder nicht. Von irgend einer Heilwirkung des Mittels war weder an den Augen, noch an den inficirten Hautstellen etwas zu bemerken.

Dagegen machten sich im Verlaufe der Beobachtung einige kleine Unterschiede zwischen den behandelten und den nicht behandelten Thieren bemerkbar, welche, da sie ziemlich constant auftraten, vielleicht als ‚Reactionserscheinungen' auf die Wirkung des Tuberkulins bezogen werden können. Es ist dies einmal die am ersten Tage nach Beginn der Behandlung erscheinende diffuse rauchige Hornhauttrübung; indessen trat diese bei den Controlthieren ebenfalls so bald danach auf, dass der Unterschied in der Zeit vielleicht nur in kleinen zufälligen individuellen Verschiedenheiten begründet sein kann. Constanter dagegen war der Unterschied, welcher vom 12. Tage der Behandlung an in Bezug auf die Farbe des Pannus vermerkt ist: der Pannus der Controlthiere bot längere Zeit hindurch eine matt bläulichrothe, derjenige der behandelten Thiere eine hellrothe Beschaffenheit dar. Es lässt sich dies wohl auf

Kaninchen No. 47 Controlthier	Kaninchen No. 48 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 49 Tuberkulinthiere
m gelblichen stecknadel-grossen Knötchen. n proc. vermiformis Anzahl gelbweisslicher miliarer bis miliarer Knöt-n. inige Mesenterial-sen bis zu Erbsengrösse hwellt. n Netz keine Knötchen nnbar.	Leber vergrössert, braun-roth, mit spärlichen gelblichen kleinen Knötchen. Milz 3:1 cm, dunkelroth; keine deutliche Knötchen er-kennbar. Nieren kaum vergrössert, blass, mit einer Anzahl bis über erbsengrosser weisslicher Knoten. Im proc. vermiformis einige submiliare Knötchen. Mesenterialdrüse in geringem Grade geschwellt. Im Netz keine Tuberkel erkennbar.	ten Hüftengegend eine bohnengrosse, theils verkäste, theils flüssig erweichte Lymphdrüse.

eine durch das Tukerkulin hervorgebrachte Verstärkung der Blutdurchströmung zurückführen. Vielleicht lässt sich zu den ‚Reactionserscheinungen' auch die an einigen Tagen während der Behandlung verstärkte Conjunctivalsecretion der behandelten Thiere rechnen.

Der auffallendste und constanteste Unterschied, welcher sich bei dieser Serie zwischen behandelten und unbehandelten Kaninchen geltend macht, liegt in der Entwicklung der Lungentuberkulose. Wie gewöhnlich bei der Infection mit Perlsucht, boten die Controlthiere eine Eruption zahlreicher kleiner, wenig zur Verkäsung und zum Confluiren neigender tuberkulöser Knoten. Bei den mit Tuberkulin behandelten Thieren dagegen war die Lungentuberkulose durchweg in weit stärkerem Maasse entwickelt, die Lungen waren dicht durchsetzt von massenhaften confluirenden plaquesartigen stark verkästen Knoten, zwischen denen theilweise kaum noch Lungenparenchym erkennbar war. Diese schwere Lungenaffection erreichte auch rascher ihr Maximum als die Lungentuberkulose der nicht behandelten Thiere: sie war bei dem nach 68 Tagen getödteten Tuberkulinthiere No. 45 bereits weit fortgeschrittener als bei dem Controlthiere No. 47, welches 83 Tage gelebt hatte.

Ausser an den Lungen zeigte bei diesen Thieren die Entwicklung

des tuberkulösen Processes auch an den Nieren einen auffallenden quantitativen Unterschied, je nachdem die Thiere mit Tuberkulin behandelt waren oder nicht. Die Nieren der Controlthiere, namentlich des zweiten (47), waren vergrössert und enthielten zahlreiche Tuberkelknoten von erheblicher Grösse; bei den mit Tuberkulin behandelten Thieren waren die vorhandenen Tuberkel im Ganzen geringer an Zahl, vornehmlich aber an Grösse. Wir möchten hierin eine zweifellose Wirkung des Tuberkulins erblicken, wenn auch selbstverständlich nicht im Sinne Pfuhl's, dass es sich etwa dabei um einen Heilungsprocess, einen Rückgang der vorher stärker entwickelten Tuberkulose in den Nieren handeln könne. Denn von irgend welchen Rückbildungsprocessen war an den Nieren nichts zu bemerken, die Tuberkel waren einfach kleiner als bei den Controlthieren. Wir sind demnach, in Uebereinstimmung mit Baumgarten, zu der Ueberzeugung gekommen, dass die Nierentuberkulose unter der Tuberkulinbehandlung lediglich in ihrer Entwicklnng gegenüber derjenigen der nicht behandelten Thiere zurückbleibt, und dass dieses Phänomen seinen Grund in der unter dem Einfluss des Mittels so viel rascher und ausgedehnter sich entwickelnden Lungentuberkulose seinen Grund hat. Man kann sich wohl vorstellen, dass die Lunge, als das zuerst von der Tuberkelentwicklung betroffene Organ, indem sie mit dem Einsetzen der Tuberkulinwirkung der Angriffspunkt der ersten Reactionserscheinungen, der Congestion und entzündlichen Extravasation um die Tuberkel, wird, eben hierdurch ein günstiger Ansiedlungsboden für die Tuberkelbacillen wird, und sie in höherem Maasse zurückhält, als es sonst der Fall ist. Auf der anderen Seite ist es leicht verständlich, dass die rapidere Entwicklung der Tuberkel in relativ kürzerer Zeit zu einem ausgiebigen Verschluss der aus der Lunge abführenden Blut- und Lymphbahnen führt, wodurch wiederum die Bacillen mehr in den Lungen zurückgehalten werden. Doch reichen diese mehr mechanischen Momente der blossen Andersvertheilung der Bacillen nicht aus, um die ganze enorme Differenz in der Schwere der Lungenerkrankung zu erklären, sondern es muss ausserdem noch ein massenhafterer Import und eine rapidere Entwicklung der Bacillen in den Lungen unter dem Einfluss des Tuberkulins angenommen werden.

Dass die Nierentukerkulose sich unter der Tuberkulinbehandlung so viel weniger intensiv entwickelt, ist ohne Zweifel als ein für die Nieren nützliches Ereigniss zu betrachten. Es wäre aber fehlerhaft, hieraus den Schluss ableiten zu wollen, dass demnach das Tuberkulin sich bei der experimentellen Kaninchentuberkulose als ein nützliches,

als ein Heilmittel bewiesen habe. Denn der Schade, der dem Thiere durch die Verstärkung der Lungentuberkulose zugefügt wird, überwiegt bei weitem den Vortheil der geringeren Nierenerkrankung; erfolgt doch der Tod bei der experimentellen Tuberkulose durch die Summe der Organerkrankungen überhaupt, in erster Linie aber und oft allein durch die der Lungen, während die Nierentuberkulose allein als Todesursache gar nicht in Betracht kommt. Die Krankheit wird also um so ungünstiger für das Thier beurtheilt werden müssen, je mehr die Tuberkulose der Lungen an Schwere die der anderen Organe übertrifft.

Wie schon oben bemerkt, hat auch die locale Haut-Tuberkulose bei den Thieren dieser Serie ebensowenig wie die der Augen einen heilenden Einfluss des Tuberkulins erfahren.

V. Versuchsserie.

Am 6/I 92 wurden drei grosse ausgewachsene alte Kaninchen No. 50-52 mit möglichst gleichen Mengen ein und derselben Tuberkelreincultur in eine Hauttasche subcutan am Rücken geimpft. Die Thiere waren uns von Herrn Prof. Baumgarten, der dieselben bereits zu früheren Tuberkulin-Versuchen benutzt hatte, gütigst zur Verfügung gestellt, um die Wirkung einer zweiten Tuberkuloseimpfung an ihnen zu verfolgen. Die Hautwunden wurden durch Naht sorgfältig vereinigt, die Operation unter allen aseptischen Cautelen ausgeführt.

Kaninchen No. 50 wurde als Controlthier gehalten; die beiden anderen: No. 51 und 52 erhielten vom 27/I-22/II 92 steigende Dosen von Tuberkulin und zwar vom 27-29/I 92 0,001 g; 30/I-1/II 0,002 g; 2-4/II 0,003 g; 5-7/II 0,004 g; 8-10/II 0,005 g; 11-13/II 0,007 g; 14-16/II 0,01 g; 17-19/II 0,015 g; 20-22/II 92 0,02 g, also zusammen je 0,201 g Tuberkulin. Die Tuberkulininjectionen wurden mit dem letzteren Datum abgebrochen, da keine Wirkung des Tuberkulins ersichtlich war. Die durch die subcutane Impfung entstandenen Geschwüre heilten bei allen Thieren gleichmässig ab, auch bei dem Controlthier. Am 15/II 92 wurden alle Thiere von Neuem mit Tuberkulose geimpft und zwar erhielten sie jetzt je 1 ccm Suspension von Tuberkeln von Perlsuchtkaninchen No. 45 subcutan am Bauch. Bei allen dreien ging diese letzte Impfung trotz Verheilung der früheren Impfknoten an. Kaninchen No. 52 wurde am 27/V 92 getödtet, die beiden anderen wurden No. 50 am 20/VII 92, No. 51 am 15/IX 92 todt gefunden. Alle drei, vorher sehr wohlgenährte stattliche Thiere, hatten colossal an Gewicht verloren und waren fast zum Skelett abgemagert.

Uebersichtstabelle der Versuchsserie V.

No.	Thier	Geimpft den	Art der Behandlung	Dauer der Behandlung	2. Infection	Lebensdauer	Sectionsbef.	Anfangsgewicht	Endgewicht
50	Grosse alte Kaninchen	6/I 92 mit Tuberkelreincultur subcut.	Controlthier unbehandelt		15/III 92 mit 1 ccm Emulsion von Perlsuchtpassagevirus subcutan	† 20/VII 92	Allgemeintuberkulose	2580	1490
51		dito	0,201 Tuberkulin 0,001-0,02 in je 3 Tagen steigend.	27/I-22/II 92	dito	† 15/IX 92		2390	1510
52		dito	dito	dito	dito	getödtet 27/V 92		2560	1600

Datum	Kaninchen No. 50 Controlthier	Kaninchen No. 51 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 52 Tuberkulinthier
—	Gross, grau, Gew. 2580 g. Wird am 6/I 92 mit Tuberkelreincultur subcutan in eine Hauttasche am Rücken geimpft.	Gross, gelb, Gew. 2390 g. Wie No. 50.	Gross, gelb mit weissem Hals, Gewicht 2560 g. Wie No. 50.
—	Die Impfwunde verheilt reactionslos; allmählich bildet sich eine Infiltration der Impfstelle heraus, ulcerirt.	Wie No. 50.	Wie No. 50.
26/I 92	An Impfstelle ca. thalergrosse tumorartige hohe Infiltration, die am Gipfel eine pfennigstückgrosse mit eingetrockneten Borken ausgefüllte tiefe Ulceration trägt. Zwischen den Borken lässt sich stellenweise etwas trübes Serum ausdrücken.	An Impfstelle eine zerklüftete borkige Ulceration von Halbpfenniggrösse, von der sich nach vorn und unten eine dicke, derbe Infiltration erstreckt, welche ein ca. 2markstückgrosses Terrain bedeckt.	An Impfstelle ein ca. centimeter langes, halb so breites, mässig tiefes, von ablätterndem Schorf bedecktes, mit weisslicher zäher Schmiere erfülltes Ulcus, dessen Ränder und Umgebung wenig infiltrirt sind.
27/I 92	—	0,001 Tuberkulin. Beginn der Tuberkulinbehandlung.	0,001 Tuberkulin.
28/I 92	—	Impfstelle stärker geschwollen.	Impfstelle stärker geschwollen, Peripherie ganz leicht geröthet.
8/II 92	Ulcerationsstelle noch nicht 20pfennigstückgross mit gelben Borken erfüllt; aus der Tiefe entleert sich käsiger Eiter. Tuberkelbacillen spärlich. Umgebung und Grund zweimarkstückgross infiltrirt und nicht sehr hart.	Geschwür bis auf eine kaum linsengrosse mit Kruste bedeckte seichte Stelle verheilt. Nach vorn und unten davon eine ziemlich weiche, platte, in die Tiefe greifende, etwas über markstückgrosse Infiltration.	Impfstelle vernarbt. Nach hinten und unten davon eine sackartige weichelastische kastaniengrosse Geschwulst. (Abscess?)

Datum	Kaninchen No. 50 Controlthier	Kaninchen No. 51 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 52 Tuberkulinthier
15/II 92	Fast vollkommen geheilt, Infiltration bedeutend geringer.	Wunde geschlossen; haselnussgrosse weiche sackähnliche Geschwulst nach vorn und unten davon.	Wunde geschlossen; wallnussgrosser Geschwulstballen nach hinten und unten davon.
19/II 92	Aus einer sehr feinen Fistel entleert sich etwas Eiter (mit sehr spärlichen, schlecht gefärbten Tuberkelbacillen).	Unverändert.	Unverändert.
9/III 92	Der Status der Thiere verändert sich nicht mehr wesentlich.		
	Unverändert; noch ein Tropfen Eiter an Impfstelle (Tuberkelbacillen sehr spärlich und schlecht färbbar). Infiltration sehr gering.	Status idem.	Status idem.
15/III 92	Am 15/III 92 werden die 3 Thiere (Status unverändert) subcutan am Bauch mit 1 ccm Suspension Tuberkeln von Kaninchen 45 geimpft. Es bildet sich allmählich eine Infiltration bei allen drei Thieren an der Impfstelle heraus. Die Infiltration wird zu einem flachen, theilweise in mehrere kleinere gegliederte, Knoten, der dann langsam erweicht.		
18/V 92	An Impfstelle ein ca. 1 cm langer flacher knotiger Tumor, der zum Theil das Gefühl von Fluctuation darbietet.	An der rechten Bauchseite ein über hühnereigrosses Conglomerat von knolligen, zum Theil fluctuirenden Tumoren. Nach der Leistengegend zu ein Packet harter Lymphdrüsen.	Ebenfalls fast hühnereigrosses Conglomerat von, zum Theil erweichten, Tumoren an der Impfstelle am Bauche. Stark abgemagert gegen die beiden anderen Thiere, hat Junge. Da das Thier die Krätze bekommen hat, wird es am 27/V 92 getödtet. Gew. 1600 g (Anfangsgew. 2560 g).
—	Bei Kaninchen 50 und 51 werden die Knoten an der Impfstelle am Bauche immer grösser und dabei weicher, bis zu [illegible]		

Gew. 1490 g (Anfangsgew. 2580 g).

Section:

Sehr stark abgemagert.

An der Impfstelle am Bauche ein rundes, glattrandiges Ulcus, etwa vom Durchmesser eines Bleistiftes, welches käsigen, schmierigen Eiter (Tuberkelbacillen) entleert. In der Subcutis an derselben Stelle ein flacher, über fünfmarkstückgrosser Abscess mit gleichem Inhalt.

In der rechten Leistenbeuge eine erbsengrosse, grossentheils verkäste Lymphdrüse.

Links in der Leistenbeuge und in beiden Achselhöhlen linsengrosse verkäste Drüsen.

Retroperitonealdrüsen sind nicht nachweisbar vergrössert, dagegen sind die in der Radix mesenterii sitzenden etwas vergrössert und enthalten mehrfach käsige Einlagerungen.

Im Leberhilus gleichfalls eine kleine, mit käsiger Einlagerung versehene Lymphdrüse. Im Netz keine bemerkbaren Knötchen.

Milz nicht vergrössert, blass, ohne sichtbare Knötchen.

Nieren leicht vergrössert; Rinde etwas hyperämisch, enthalten eine mässige Anzahl miliarer bis submiliarer grauliche bis gelbliche Knötchen.

Leber nicht vergrössert, dunkelroth,

Gew. 1510 g (Anfangsgew. 2390 g).

Section:

An der letzten Impfstelle am Bauche befindet sich im Unterhautzellgewebe ein über gänseeigrosser, dünnwandiger, schlaffer Sack mit röthlicher Aussenwand, erfüllt mit einer graugelblichen, lehmigen, leicht fadenziehenden Masse (wie Remouladensauce).

In der rechten Leistenbeuge ein Packet bis über bohnengrosser, grösstentheils verkäster, zum Theil erweichter Lymphdrüsen.

In der linken Leistenbeuge und in den Achselhöhlen keine nachweisbar vergrösserten Lymphdrüsen.

Netz und Darm frei von erkennbaren Knötchen, ebenso die mesenterialen und die portale Lymphdrüse.

Milz atrophisch; Knötchen darin nicht erkennbar.

In den Nieren eine Anzahl miliarer bis stecknadelkopfgrosser gelblichweisser Knötchen.

Leber bräunlichroth; es finden sich zwei der Serosa eingelagerte längliche, gelbliche harte Knoten, deren grösserer fast wie eine kleine Haselnuss gross und mit dem Netz verwachsen ist und auf dem Durchschnitt sich als aus 3 rundlichen Knoten zusammengesetzt erweist, welche eine trockene käsige

Gew. 1600 g (Anfangsgew. 2500 g).

Section:

Das Thier, welches sich in säugendem Zustande befindet, zeigt an Stirn, Augenlidern und Löffeln ein starkes, trockenes, borkiges Ekzem (Krätze). Es ist stark abgemagert.

An der letzten Impfstelle am Bauche findet sich eine runde, scharfrandige, in die Tiefe gehende Hautwunde, aus welcher sich käsiger Eiter entleert. In der Umgegend derselben sitzt in der Subcutis ein über fünfmarkstückgrosses, centimeterdickes Conglomerat von theils grauweissen, theils käsigen Knoten, die in haselnussgrosser Ausdehnung zu einem käsigen Abscess erweicht sind.

In der Umgebung sitzen in den Bauchdecken noch mehrere isolirte Knoten mit käsigen Einlagerungen.

In der rechten Leistenbeuge liegt eine linsengrosse grauliche Lymphdrüse ohne käsige Einlagerungen.

Im Mesenterium und im Proc. vermiformis keine Knoten.

Im Netz eine mässige Anzahl stecknadelkopfgrosser Knoten.

Milz 4:1 cm, ohne sichtbare Knötchen.

Nieren bräunlichroth, enthalten in der Rinde eine geringe Anzahl miliarer bis halberbsengrosser Knoten.

Datum	Kaninchen No. 50 Controlthier	Kaninchen No. 51 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 52 Tuberkulinthier
	enthält eine geringe Anzahl submiliarer gelblichgrauer rundlicher Knötchen. Nach Eröffnung des Thorax sieht man in der Serosa des Pericard, des Diaphragmas und der Rippen zahlreiche flach erhabene Auflagerungen von gelblichweisser Farbe und derber Consistenz, deren Grösse wechselt von der eines Hirsekorns bis zu Bohnengrösse. Dieselben finden sich namentlich reichlich entwickelt im linken Pleuraraum entsprechend dem hintern stumpfen Lungenrand, wo sie, etwa an eine maligne Neubildung erinnernd, den Rippen aufsitzen. An der diesem Punkte entsprechenden Stelle ist auch die Aorta thoracica in die Tumormasse eingebettet. Lungen etwas vergrössert, stark hyperämisch, von einzelnen kleinen Hämorrhagieen durchsetzt Sie enthalten, namentlich in den Unterlappen, reichlich entwickelte, prominente, unregelmässig gestaltete, an der Oberfläche plattenartig aussehende derbe Knoten von gelblicher Farbe, zum Theil confluirend. Ausserdem zahlreiche miliare grauliche bis gelbliche Knötchen. An der ersten Impfstelle am Rücken findet sich eine dünne ganz	Schnittfläche zeigen. Der kleinere ist wie eine kleine Erbse, aber etwas länglicher; ebenso. Die Lungen sind mässig vergrössert, reichlich durchsetzt von grossen prominenten beetartigen gelben Platten, welche in das stellenweise hämorrhagische, meist hellrothe, Lungengewebe eingesprengt sind und in deren Ausbreitung vielfach fibrinöse Verklebungen mit der Pleura costalis vorhanden sind. In der Pleura costalis selbst, namentlich entlang den Intercostalgefässen finden sich mehrfach käsige Knötchen, ebensolche in der pleuralen Fläche des Zwerchfells. Von der Impfstelle am Rücken, wo das Ulcus war, ist von aussen nichts mehr zu erkennen. Vom Unterhautzellgewebe aus ist an dieser Stelle nur eine geringe Verdünnung der Cutis in ungefähr zweimarkstückgrosser Ausdehnung wahrzunehmen. Von Infiltration oder käsigen Einlagerungen ist keine Spur vorhanden.	Leber braunroth, lässt makroskopisch nicht mit Sicherheit Knötchen erkennen. Lungen von geringem Volumen, enthalten eine grössere Anzahl stecknadelkopf- bis linsengrosser, isolierter, grauweisser bis gelber Knoten. An der am 6/I vorgenommenen Impfstelle erscheint die Hautwunde von aussen völlig geheilt. Dagegen liegt an dieser Stelle im Unterhautzellgewebe ein flacher fünfmarkstückgrosser weicher Tumor, welcher beim Einschneiden eine ganz homogene glänzende breiige weissgelbliche rahmige Inhaltsmasse und eine ganz zarte glatte Wand darbietet. Das ausgeheilte (rechte) Auge in Müllersche Lösung. Am rechten Kieferwinkel einige bis kleinbohnengrosse grauliche Lymphdrüsen ohne sichtbare Verkäsung.

Epikrise der V. Versuchsserie.

Die aus diesen Versuchen der Serie V hervorgehenden Resultate sind besonders bemerkenswerth und mannigfacher Art. Es ergab sich 1) dass bei mit Tuberkulose geimpften Kaninchen, die eine Impfung mit Tuberkelreincultur, welche auch regelrecht angegangen war, überstanden hatten, und sich in sehr gutem Ernährungszustand befanden, eine neuerliche subcutane Impfung mit Tuberkelbacillenreincultur wiederum typisch anging. D. h. also von einer etwaigen Immunisirung durch überstandene local geheilte Impftuberkulose kann bei diesen Thieren keine Rede sein.

2) Die so mit Tuberkelreincultur erzielte locale Hauttuberkulose bei Kaninchen ging nach einiger Zeit, gleichgültig ob mit, ob ohne Tuberkulinbehandlung, zum Theil mit Hinterlassung einer ganz dünnen indifferenten Narbe, zurück. K. 52 wurde verhältnissmässig zu früh getödtet in einem Stadium, in dem die Verheilung noch nicht so weit vorgeschritten sein konnte. Es kann also die mit Tuberkelreincultur bei subcutaner Impfung erzielte locale Impftuberkulose der Kaninchen sowohl mit als auch ohne Tuberkulinbehandlung local vollständig ausheilen.

3) Eine nochmalige Reinfection — diesmal mit virulentem Perlsuchtvirus, welches bereits durch Kaninchen gegangen war — ging abermals an. Es war also auch diesmal keine Immunisirung durch die vorhergehende Impfung zu constatiren.

4) Diese neue Infection kam aber nicht zur Heilung, sondern an sie schloss sich in allen Fällen eine progrediente Allgemeintuberkulose an, obwohl die Thiere ganz besonders gross und kräftig waren. Es war nämlich der Vermuthung Raum gegeben worden, dass die ersten Impfungen mit künstlichen Reinculturen möglicherweise nur dank der aussergewöhnlichen Grösse und Stärke der Thiere in Heilung übergegangen wäre. Dass dies nicht der Fall war, geht daraus hervor, dass dieselben Thiere der erstmaligen Impfung mit einem für Kaninchen notorisch virulenten Material (Perlsuchtpassagevirus) prompt erlagen.

VI. Versuchsserie.

Am 18/I 92 werden sechs junge gleich schwere Meerschweinchen No. 54-59 mit je 0,2 ccm einer Suspension von einer Tuberkelbacillenreincultur auf Glycerinagar vom 22/XII 91 subcutan injicirt. Bei den beiden ersten Thieren No. 54 und 55 werden je 0,2 ccm subcutan rechts am Bauche eingespritzt; bei den beiden folgenden Thieren, No. 56 und 57, erhält jedes Thier beiderseits am Unterbauch je 0,1, also in Summa ebenfalls 0,2 ccm der gleichen Suspension wie die vorhergehenden Thiere subcutan; bei den beiden letzten Thieren, No. 58 und 59, werden je 0,2 ccm der gleichen Suspension subcutan im Nacken injicirt. Bei allen Thieren bildete sich allmählich eine typische beginnende Impftuberkulose an der Impfstelle heraus unter zunehmender Infiltration, welche dann unter Fistelbildung erweichte. Bei den beiden Thieren No. 56 und 57 wird am 4/II 92 die eine Impfstelle rechts am Bauche excidirt. Die Excisionswunde wird durch die Naht geschlossen. Es wird von diesem Datum (4/II 92) ab bei Thier No. 55 und 57 die Behandlung mit Tuberkulin begonnen, während die Paralleltiere No. 54 und 56 als Controlthiere dienen. Die Tuberkulinthiere erhalten am 4/II 92 0,01; 6/II 0,02; 8/II 0,04; 10/II 0,07; 12/II 0,09; 14/II 0,12; 16/II 0,15; 18/II 0,2; 20/II 0,25; 22/II 0,3; 24/II 0,4; 26/II 0,5; 28/II 0,6; 1/III 0,7; 3/III 0,8 Tuberkulin, an den Zwischentagen nichts. Da mit diesem Tage die Heilung des Ulcus an der Impfstelle noch nicht erfolgt war, wurde die weitere Behandlung mit Tuberkulin aufgegeben. Jedes Thier hatte bis dahin in Summa 4,25 ccm Tuberkulin injicirt erhalten. — Zur Probe, ob eine zweite Impfung mit virulentem Tuberkulosematerial an den schon mit Tuberkulose inficirten und aller Wahrscheinlichkeit nach bereits allgemeintuberkulösen Meerschweinchen angehen würde, wurden die Thiere No. 58 und 59 am 1/IV 92 zum zweiten Mal geimpft und zwar am Bauche subcutan mit 0,1 ccm Knötchensuspension von Perlsuchtkaninchen No. 47. No. 58 wurde am 23/VII, No. 59 am 8/IX 92 todt gefunden.

Uebersichtstabelle der Versuchsserie VI.

No.	Thier	Geimpft den	Art der Behandlung	Dauer der Behandlung	Lebensdauer		Sectionsbef.	Anfangsgew.	Endgew.
54	Meerschweinchen	18/I 92 mit 0,2 ccm Tuberkelreinculturs uspension subcutan	4,25 Tuberkulin 0,01-0,8 in steigenden Dosen	4/II 92-3/III 92	† October 92		Allgemeintuberkulose	250	?
55		dito	Controlthier zu 54 unbehandelt		dito			250	?
56		18/I 92 beiderseits je 0,1 ccm Tuberkelreinculturs uspension subcutan. Am 4/II 92 wird die eine Impfstelle excidirt	4,25 Tuberkulin 0,01-0,8 in steigenden Dosen	4/II 92-3/III 92	dito			250	?
57		dito	Controlthier zu 56 unbehandelt		dito			250	?
58		18/I 92 0,2 ccm Tuberkelreinculturs uspension subcutan am Nacken	Unbehandelt		Zum 2. Mal d. 1/IV 92 geimpft mit Perlsucht-passagevirus	† 23/VII 92		250	280
59		dito	dito		dito	† 8/IX 92		250	370

Verlaufstabelle d

Datum	Meerschweinchen No. 54 Tuberkulinthier	Meerschweinchen No. 55 Controlthier	Meerschweinchen No. 56 Tuberkulinthier
—	Jung, weiss, Nase blau gezeichnet, Gew. 250 g, erhält am 8/II 92 0,2 ccm einer Suspension von einer Tuberkelbacillenreincultur (vom 22/XII 91) in Bouillon subcutan am Bauche rechts. Die Impfstelle wird mit einem Fuchsinringe concentrisch markirt.	Jung, Nase violett gezeichnet, Gew. 250 g, erhält am 8/II 92 dasselbe wie das vorige.	Jung, Nase blau gezeichnet erhält am 8/II 92 beider seits am Bauche subcutan je 0,1 ccm derselben Sus pension wie No. 54 und 5 Die Impfstellen werden durch je einen Fuchsinrin concentrisch markiert.
4/II 92	Polsterartige 2pfennigstückgrosse Infiltration an der Impfstelle; aus einer Fistel entleert sich etwas röthlichgrauer Eiter (spärliche Tuberkelbacillen). Erste Tuberkulininjection (0,01 Tuberkulin).	Wie bei No. 54 aber ohne Fistel.	2 ca. je ca. 1 cm im Durch messer haltende flache In filtrationen. Die rechte wir excidirt und kommt in Al kohol. Bei der Operatio entleert sich aus eine kleinen Fistel wurmförmi weisslicher dickbreiiger r Eiter (mit spärlichen Tu berkelbacillen). Die Op rationswunde wird durc 6 Nähte geschlossen. Erst Tuberkulininjection (0,0 Tuberkulin).
8/II 92	An Impfstelle flache polsterartige Infiltration von länglicher Gestalt. Fistel von Stecknadelkopfweite. Es entleert sich daraus ziemlich flüssiger weisslicher Eiter. Mehrere bis erbsengrosse Lymphdrüsen rechts.	Weiche flache Infiltration an Impfstelle, darauf central linsengrosses mässig secernirendes Geschwür. Mehrere Lymphdrüsen rechts bis zur Grösse einer kleinen Bohne.	Excisionswunde am ober Theil reactionslos geschlossen, im untern The klaffend, käsigen Eiter se cernirend. Unmittelbar unter dem untern Winke bohnengrosseLymphdrüser Der ganze Wundrand er scheint infiltrirt. Link pfenniggrosse flache Infil tration mit gut linsen grossem, käsigen Eiter al sonderndem Ulcus. Link unterhalb erbsengrosse Lymphdrüse.

uchsserie VI.

Meerschweinchen No. 57 Tuberkulinthier	Meerschweinchen No. 58 Controlthier	Meerschweinchen No. 59 Controlthier
; Nase violett gezeichnet, 250 g, erhält am 18/I 92 au dasselbe wie No. 56.	Jung, Fuchsinfleck am Bauch; Gew. 250 g, erhält am 8/II 92 0,2 ccm derselben Suspension wie die vorigen subcutan am Nacken.	Jung, ungezeichnet, Gewicht 250 g, erhält am 18/I 92 dasselbe wie No. 58.
pfennigstückgrosse flache trationen an den Impfstel- aus der linken entleert sich einer Fistel eine geringe ge röthlichen Eiters (spär- Tuberkelbacillen). Die te Infiltration wird exci- kommt in Alkohol. Die sionswunde wird durch 6 Nähte geschlossen.	Strangförmige knotige Infiltration zwischen den Schulterblättern.	Wie No. 58.
cisionswunde völlig ge- ssen; Ränder infiltrirt. ler Leistengegend kleine nengrosse Lymphdrüse. s flache, noch nicht 20- nigstückgrosse Infiltra- Auf dieser 2 kleine rflächliche Ulcerationen, he eine geringe Menge et liefern. Links unter- eine erbsengrosse Lymph- drüse.	Im Nacken ca. 3 cm langer, knotigknolliger Strang zwischen den Schulterblättern. Nach der rechten Achselgegend zu eine bohnengrosse Lymphdrüse.	Zwischen den Schulterblättern auf dem Rücken, wie bei den Vorigen, aber breiter und kürzer, ein knolliger Knoten. Unmittelbar darunter eine bohnengrosse Lymphdrüse.

Datum	Meerschweinchen No. 54 Tuberkulinthier	Meerschweinchen No. 55 Controlthier	Meerschweinchen No. 56 Tuberkulinthier
10/II 92	Ziemlich unverändert; die Infiltration erscheint etwas flacher.	Unverändert.	Rechtes Ulcus grösser ge worden; stark secernirend Ränder flach. — Link Ulcus grösser und etwa länglich quer. Wallartig Ränder.
12/II 93	Unverändert.	Status idem.	Das Ulcus rechts reinig sich, ebenso das Ulcu links; dieses ist etwa grösser geworden.
15/II 93	Impfstelle mit secernirender Fistel. Unterhalb zwei bis kleinbohnengrosse Lymphdrüsen.	An Impfstelle linsengrosser Schorf. Darunter Eiter.	Excisionswunde oben gla vernarbt, unten in Verna bung. Links ein linse grosses tiefes, secernire des Ulcus.
19/II 93	Unverändert.	Unverändert.	Excisionswunde heilt fo schreitend. Das Ulcus lin ist grösser geworden, w mit Locheisen heraus schlagen. Grund glatt, al speckig.
29/II 93	1 cm langes schräges Ulcus mit eingetrockneter Borke. Rand wenig infiltrirt. Im inneren Wundwinkel ein nach oben ziehender Infiltrationsstrang. Unterhalb zwei kleine Drüsen.	Ulcus an Impfstelle $^1/_2$ cm lang, 2 mm breit, mit Borke bedeckt. Auf Druck entleeren sich Eitertröpfchen. Rand ziemlich stark infiltrirt. Die Infiltration reicht fast $^1/_2$ cm in die Umgebung. Unterhalb über bohnengrosse Lymphdrüse.	Die Excisionswunde vollkommen vernarbt. Rechts eine erbsengros leicht bewegliche Lymp drüse. Links ist das Ulc fast gereinigt und nur st lenweise mit einer gelb Borke bedeckt. Rand wa artig erhaben. Links kle bohnengrosse, beweglic Lymphdrüse.

Meerschweinchen No. 57 Controlthier	Meerschweinchen No. 58 Controlthier	Meerschweinchen No. 59 Controlthier
ıts Infiltration der Narbe ter und dicker geworden. ks auf der polsterartigen tration zwei kleinere und etwas grösserer Schorf.	In der Gegend des rechten Schulterblattes Durchbruch mit käsiger Secretion (spärliche Tuberkelbacillen).	Zwischen Wirbelsäule und linkem Schulterblatt käsige Perforationsstelle. (Spärliche Tuberkelbacillen).
Status idem.	Fistel geschlossen.	Fistel geschlossen.
Impfstelle zwei trockene orfe auf polsterartiger erdickung. Beiderseits aphdrüsen. Excisionswunde tionslos, Nähte liegen noch.	Fistel geschlossen; auch sonst nicht wesentlich verändert.	Linsengrosses Ulcus zwischen den Schulterblättern.
Excisionswunde ist voll- ndig vernarbt, das Ulcus ht wesentlich verändert.	Unverändert.	Ulcus im Nacken etwas grösser geworden, aber trocken.
xcisionswunde vernarbt. be an einer Stelle etwas ltrirt. Rechts eine über nengrosse, an der Haut eicht adhärente Drüse. ks schmales, $^3/_4$ cm langes us. Rand im Allgemei- flach, nur nach vorn innen zieht noch ein st centimeterlanger Infil- ionsstreifen. Ein Packet sengrosser Lymphdrüsen links.	Knoten im Nacken ganz unregelmässig knollig bis zu 2 cm breit in einzelnen Durchmessern. Drei Perforationsstellen, wovon zwei vernarbt.	Der Knoten im Nacken ist kleiner geworden.

Datum	Meerschweinchen No. 54 Tuberkulinthier	Meerschweinchen No. 55 Controlthier	Meerschweinchen No. 56 Tuberkulinthier
3/III 92	Impfstelle nicht wesentlich geändert. An der Injectionsstelle des Tuberkulin taubeneigrosse fluctuirende Geschwulst, welche bei der Eröffnung blutig eitrige Flüssigkeit mit nekrotischen Gewebsfetzen entleert (keine Tuberkelbacillen). Letzte Tuberkulininjection ist 0,8.	Centimeterlanges, mehrere mm breites Geschwür mit infiltrirten Rändern, von braunrother Borke bedeckt. Unterhalb ein Packet von bis über bohnengrossen Lymphdrüsen, von denen eine mit der Haut verwachsen ist.	Excisionsnarbe im oberen Winkel noch etwas infiltrirt, im übrigen weich. Rechts unterhalb erbsengrosse bewegliche Lymphdrüse. Links centimeterlanges, ½ cm breites, mit trockener Borke bedecktes Ulcus mit infiltrirten Rändern. Unterhalb eine kleine bohnengrosse, bewegliche Lymphdrüse. An der Stelle der Tuberkulininjectionen ist eine diffuse flache Infiltration. Letzte Tuberkulininjection 0,8.
14/III 92	Impfstelle unwesentlich verändert. Unterhalb zwei kirschkerngrosse Drüsen.	Das Geschwür ist etwas vergrössert. Die mit der Haut verwachsene Lymphdrüse ist zu einem neuen, trichterförmigen Geschwür durchgebrochen.	Nicht wesentlich verändert.
28/III 92	An der Impfstelle eine über 2 cm lange, theilweise vernarbte, in der Mitte ihrer Länge eine lose Borke tragende Wunde. Rechts unterhalb ein Packet mehrerer bis über bohnengrosser Lymphdrüsen. Wunde am Rücken glatt vernarbt.	An Impfstelle eine 2 cm lange, völlig geschlossene Narbe, deren nächste, sowie etwas entferntere Umgebung derbe in die Haut eingelagerte Knoten trägt. An der Stelle des oben erwähnten Drüsengeschwürs eine stecknadelkopfgrosse Borke. Rechts mehrere bis bohnengrosse harte Drüsen.	Links ein über 2 cm langes ½ cm breites, mit Borke bedecktes queres Geschwür mit wallartig erhabenem infiltrirtem Rand. Links eine bewegliche kleine bohnengrosse und eine etwas kleinere Drüse. Rechts eine mehrere Centimeter lange, genau in der Achse des linksseitigen Geschwürs verlaufende glatte Narbe, sowie eine bewegliche, kaum erbsengrosse Lymphdrüse.

eerschweinchen No. 57 Controlthier	Meerschweinchen No. 58 Controlthier	Meerschweinchen No. 59 Controlthier
e Spitze der Excisions- e stark nach links ver- ; ganz leichte Infiltra- Unterhalb des unteren lwinkels ist eine mit der verwachsene, über boh- rosse Drüse durchgebro- und entleert käsigen . (Tuberkelb. spärlich.) erdem noch mehrere klei- Drüsen in der Leisten- e. Links ist das Ge- ir bis auf zwei kleine n verschlossen, der Rand irt. In der linken Lei- euge eine ganze Kette bis bohnengrosser Drüsen.	Im Nacken Conglomerat von knotigen Infiltrationen, im ganzen ungefähr taubeneigross. Ueber der rechten Scapula eine schmale Ulcerationsstelle mit käsig-eitrigen Secreten.	Infiltration im Nacken, ziemlich weich, flach, zweimarkstückgross, mit einem gut linsengrossen und einem etwa $^1/_3$ so grossen, spärlich secernirenden Geschwür.
Wenig verändert.	Ulcus etwas grösser geworden.	Ulcera etwas grösser geworden.
eine 2 cm lange, mit chen trockenen Borken te, schmale aber etwas irte quere Narbe. Unter- ein Packet bis über engrosser conglomerirter hdrüsen. Ein dissemi- Knötchen links ober- der Narbe in der Haut. s etwas winklig ver- nde, völlig geheilte ge- sene Narbe, mit stellen- eingelagerten, circum- en Infiltrationen. In der nbeuge zahlreiche bis kerngrosse Drüsen; die ist mit der Haut ver- en und trägt eine feuchte ige Perforationsstelle.	Die Infiltration im Nacken ist noch etwa zweimarkstückgross, flacher geworden, trägt an mehreren Stellen mit Borke bedeckte Defecte. In beiden Achselhöhlen über erbsengrosse Drüsen.	Im wesentlichen derselbe Status wie bei No. 58. Nur ist das eine Geschwür etwas grösser und die eine Lymphdrüse etwas kleiner als beim vorigen.
Status wenig verändert zum zweiten Mal geimpft mit 0,1 ccm Suspension von Nierenknötchen von Perlsuchtkaninchen No. 47.		

Datum	Meerschweinchen No. 54 Tuberkulinthier	Meerschweinchen No. 55 Controlthier	Meerschweinchen No. 56 Tuberkulinthier
18/V 92	4-5 cm lange, quer verlaufende Narbe an der Impfstelle, welche im äussern Winkel eine kleine Borke trägt und stellenweise infiltrirt ist. In der rechten Leistenbeuge eine fast kirschgrosse derbe Lymphdrüse. In der linken Leistenbeuge einige linsengrosse Drüsen. Ernährungszustand gut. Der frühere Durchbruch der rechten Leistendrüse ist glatt verheilt.	An Impfstelle eine kaum sichtbare flache Narbe, in deren Umgebung in der Haut verschiedentlich kleine infiltrirte Partieen sitzen. In der rechten Leistenbeuge eine fast kirschgrosse Lymphdrüse, der nach innen anliegend, eine $^1/_2$ cm lange, 3 mm breite flache trockene Borke zu bemerken ist. In der linken Leistenbeuge mehrere bis erbsengrosse Lymphdrüsen. Ernährungszustand wie beim vorigen, vielleicht etwas magerer; doch hat das Thier eben Junge.	Am Rücken an der Inje tionsstelle des Tuberkuli ein 10-pfennigstückgross geröthetes Infiltrat mit Eiter secernirenden Pe forationsstellen. Am Bauch rechterseits querver- laufende glatte Narbe. der Leistenbeuge ein kirschkerngrosse und me rere kleinere Lymphdrüse Links: 3 cm lange, stelle weise infiltrirte Narbe m kleiner Wundstelle ir äusseren Winkel. Leiste drüsen wie rechts. E nährungszustand etwas z rückgegangen, cf. Eiteru (Eiter ohne Tuberkell cillen).
28/V 92	Complication: Gravidität, sonst Status idem. Drüsen am Hals und in den Achselhöhlen bis erbsengross.	Status ziemlich unverändert. Heilung etwas mehr vorgeschritten. Lymphdrüsen am Hals und in Achselhöhlen bis erbsengross.	Am Rücken Wunden v narbend. Zwei Borken über linsengross. Die N ben am Bauch beiderse in einer Linie verlaufe Im linken Winkel e etwas infiltrirte Stelle Kleine Drüsen in den A selhöhlen.
17/VI 92	ca. 4 cm lange, quere Narbe an Impfstelle; stellenweise leicht infiltrirt, mit kleiner Borke im äusseren Winkel. In der Leistenbeuge secernirende Drüsenfistel; einige bis kirschkerngrosse Lymphdrüsen. Auf der linken Seite mehrere linsengrosse Lymphdrüsen. Beiderseits in der Achsel-	Total vernarbte Impfstelle. Im äussern Winkel Narbe etwas infiltrirt. Eine Lymphdrüsenfistel mit geringer seröser Secretion. Rechts 2 bis kirschkerngrosse Lymphdrüsen, ebenso links. In der rechten Achselhöhle mehrere Lymphdrüsen, wovon einige bohnengross; links einige eben fühlbare.	An der Tuberkulininj tionsstelle noch 2 kle trockene Geschwürche Excisionswunde glatt v narbt. Unterhalb sec nirende Drüsenfistel. Ul links zum grössten T vernarbt, die Narbe lei infiltrirt. Im äussern W kel eine kleine Geschw fläche. Kirschgrosse Lym drüse links in der Leist

Meerschweinchen No. 57 Controlthier	Meerschweinchen No. 58 Controlthier	Meerschweinchen No. 59 Controlthier
terseits glatte, nur stellenweise leicht infiltrirte Narbe. phdrüsen rechts sehr gehöchstens linsengross. lbst linsengrosses, käsiges Secret lieferndes Ul- Links etwas über 2 cm ge, fast durchweg mit haler trockener Borke in Mitte bedeckte, leicht inrte Narbe. In der linken tenbeuge grösseres Packet Lymphdrüsen, von denen grösste über kirschkerns ist. Ernährungszustand r gut, besser als No. 56.	Im Nacken flaches Infiltrat, auf dessen Höhe ein $^3/_4$ cm langes, 3-4 mm breites Ulcus und 2 kleinere sitzen. In der rechten Achselhöhle eine sehr derbe Lymphdrüse, in der linken ebenso, bis über bohnengross. An der zweiten Impfstelle am Bauch längliche Infiltration von der Grösse eines halben Zehnpfennigstückes, mit kleiner, serösen Eiter secernirenden Ulceration. Rechts mehrere bis erbsengrosse, links einige kleinere derbe Lymphdrüsen.	Im Nacken auf der Höhe einer flachen Infiltration ein 2 cm langes, $^1/_2$ cm breites Geschwür. In beiden Achselhöhlen derbe Lymphdrüsen. Die Impfstelle am Bauche verhält sich wie bei No. 58. Die Lymphdrüsen in den Leistenbeugen sind beiderseits nachweisbar, vielleicht etwas weniger stark geschwollen.
der linken Bauchseite rverlaufendes, ca. 2-3 mm ges Ulcus mit Borke, sonst us idem. In der rechten selhöhle deutliche Lymphdrüse.	Ulcus am Bauch jetzt über linsengross, Lymphdrüse unterhalb gewachsen.	Wie bei No. 58.
cisionswunde rechts verbt. Narbe im äussern u. inWinkel etwas infiltrirt, im teren eine kleine secerende Geschwürsfläche. Senirende Drüsenfistel und schkerngrosse Lymphdrüse hts. Links Wunde bis auf ige sehr kleine Stellen verbt. Narbe leicht infiltrirt. hks grosses Packet bis bohngrosser Lymphdrüsen. In	Ueber der rechten Scapula $1^1/_2$ cm langes, $^3/_4$ cm breites unregelmässig längliches, mit dicker Borke bedecktes Geschwür. In beiden Achselhöhlen erbsengrosse harte Lymphdrüsen. An der Bauchimpfstelle ist ein fast 20-pfennigstückgrosses Infiltrat mit einem 7 mm langen, 4 mm breiten, ziemlich glattrandigen, mit dünner Borke bedecktem	Ueber der rechten Scapula ein 2 cm langes, $1^1/_2$ cm breites flaches Ulcus mit röthlicher dünner Borke. In beiden Achselhöhlen mehrere bis kleinbohnengrosse Lymphdrüsen. An Bauchimpfstelle kreisrundes, glattrandiges rein aussehendes Geschwür von 1 cm Durchmesser. In der Leistenbeuge mehrere bis über erbsengrosse

Datum	Meerschweinchen No. 54 Tuberkulinthier	Meerschweinchen No. 55 Controlthier	Meerschweinchen No. 56 Tuberkulinthier
	höhle kleine Lymphdrüsen, rechts etwas grösser als links.		beuge. In beiden Achselhöhlen linsengrosse Lymphdrüsen.

Meerschweinchen No. 57 Controlthier	Meerschweinchen No. 58 Controlthier	Meerschweinchen No. 59 Controlthier
eiden Achselhöhlen mehrere is kleinerbsengrosse harte Lymphdrüsen, rechts mehr.	Geschwür. In der rechten Leistenbeuge ein Packet harter bis bohnengrosser Lymphdrüsen, in der linken mehrere linsengrosse. Todtgefunden am 23/VII 92 Gew. 280 g, (Anfangsgewicht 250 g. *Section:* An der zweiten Impfstelle am Bauche findet sich ein ca. 1½ cm langes, 2 mm breites flaches transversales Ulcus. Unterhalb 2 bis kleinbohnengrosse, verkäste, zum Theil fibröse Drüsen. Milz vergrössert, 6 : 2,5 cm grau-schwarz rothfleckig mit graulichen Knötchen. Leber total durchsetzt von miliaren graulichen Knötchen, im übrigen schwarzroth. Es finden sich eingesprengt einige graue nekrotische Stellen, und einige weissliche inselförmige unregelmässige Heerde. Nieren anscheinend unverändert. Lungen mässig durchsetzt von graulichen Knötchen, welche theilweise ein weissliches Centrum zeigen. Bronchialdrüsen wenig vergrössert. An der ersten Impfstelle am Nacken ein mehrere Centimeter langes und breites unregelmässiges Geschwür mit zerfressenen Rändern. Achseldrüsen und retrosternale Drüsen bis erbsengross, verkäst, theilweise mit grünlichem breiigem Eiter, grösstentheils aber eigenthümlich gelblich speckig-durchscheinend.	Lymphdrüsen, desgleichen links. Thier sehr matt und mager. Todtgefunden am 8/IX 92 Gew. 370 g, (Anfangsgew. 250 g). *Section:* An der zweiten Impfstelle am Bauche findet sich ein ca. 1 cm langes, queres Ulcus. Unterhalb eine haselnussgrosse verkäste und mehrere kleinere Lymphdrüsen. Milz 3 : 1 cm grauroth, gelbfleckig, durchsetzt mit grauen und theilweise verkästen Knötchen. Leber schwarzroth mit mässig zahlreichen miliaren und auch grösseren grauen Knötchen. Am Leberhylus eine ca. zweierbsengrosse fast quadratische harte fibröse Lymphdrüse. Nieren frei von sichtbaren Knötchen. Lungen beide durchsetzt mit über miliaren grauen, theilweise confluirten Knötchen, welche mitunter ein weissliches Centrum zeigen. Bronchialdrüsen und zwei retrosternale Drüsen vergrössert, hart fibrös. An der ersten Impfstelle im Nacken zwischen den Schulterblättern ein grosses, ca. 3 cm breites, 2 cm langes landkartenartiges, flaches Geschwür mit speckigem Grund und unterminirten Rändern. Oberhalb ein kleineres ca. 2 bis 3 mm im Durchmesser haltendes ähnliches kleineres Geschwür. Axillardrüsen vergrössert und verkäst.

Epikrise der VI. Versuchsserie.

Als Resultate dieser Serie sind folgende Punkte hervorzuheben: Bei den mit Tuberkulininjectionen behandelten tuberkulösen Meerschweinchen trat an der Impfstelle während der Dauer der Tuberkulinbehandlung in der von Pfuhl hierfür beobachteten Zeit keine Heilung ein, obwohl jedes Thier in Summa 4,25 cm Tuberkulin erhielt. Dagegen trat allerdings nach Aussetzen der Tuberkulinbehandlung eine nachträgliche Verheilung der Impfstelle ein. Doch auch bei den Controlthieren war in ganz gleicher Weise eine Verheilung des localen Impfeffects zu constatiren. Diese letztere Beobachtung steht in directem Widerspruch zur Angabe Koch's, dass eine spontane Heilung des tuberkulösen Impfgeschwürs niemals zu beobachten sei. Trotz dieses local so günstigen Verhaltens ging aber die Allgemeintuberkulose vorwärts, worauf auch die Lymphdrüsenschwellungen hinwiesen. Ueber die einzelnen Status der verschiedenen Thiere können wir jedoch leider nichts genaues angeben, da in den grossen Ferien durch ein Versehen des Wartepersonals die Thiere untereinander kamen, sodass man Versuchs- und Controlthiere nicht mehr sicher auseinander halten konnte. Doch war bei den sämmtlich zur Section kommenden Thieren ausnahmslos eine vorgeschrittene Allgemeintuberkulose zu constatiren.

Bei zwei Thieren war, wie in den Protokollen bemerkt wurde, die eine der beiden Impfstellen am Bauche excidirt. Diese Excisionswunden verheilten sehr gut.

Eine zweite Impfung bei den letzten beiden Meerschweinchen (No. 58 und 59) mit Perlsuchtpassagevirus führte zur Bildung eines typischen tuberkulösen Geschwürs ohne Nekrose der Impfstelle.

Der Verlauf der Tuberkulose war auch bei diesen Thieren ein verhältnissmässig sehr langsamer. Um so mehr hätte man also einen Heileffect des Tuberkulins bei diesen Thieren erwarten dürfen.

VII. Versuchsserie.

Am 2/III 92 erhalten 4 weisse Kaninchen No. 69-72 je ein kleines Stückchen einer tuberkulösen Mesenterialdrüse vom Menschen in das rechte Auge. Nachdem die ersten Reizungserscheinungen vorübergegangen, wird das Impfmaterial allmählich vollkommen resorbirt. Vollkommene Heilung des Cornealschnittes. Keine Augentuberkulose. Das eine dieser Kaninchen (No. 71) wurde dann am 10/V 92 zum zweitenmal und zwar diesmal subcutan als Controlthier für eine zweite Tuberkuloseimpfung der Kaninchen No. 73-77 mit Tuberkelreincultur am Rücken geimpft.

VIII. Versuchsserie.

Am 15/III 92 werden 5 weisse Kaninchen No. 73-77 mit einmal durch Kaninchen durchgeführtem Perlsuchtmaterial (zerquetschten Nierenknötchen von Kaninchen No. 44) in das rechte Auge geimpft. Kaninchen No. 73 bleibt als Controlthier, No. 74 und 75 werden mit Tuberkulin, No. 76 und 77 mit Glycerininjectionen behandelt. Die Behandlung beginnt am 3/IV 92. Die Thiere erhalten parallel gleichgrosse Dosen von Tuberkulin resp. 50procentigem Glycerinwasser. Die Verdünnungen dieser Stammlösung erfolgen mit 0,5 % Carbolsäurelösung 3-5/IV 0,001; 6-8/IV 0,002; 9-11/IV 0,003; 12-14/IV 0,004; 15-17/IV 0,005; 18-20/IV 0,007; 21-23/IV 0,01; 24-27/IV 0,015; 27-29/IV 0,02; 30/IV-1/V 0,03; 2-4/V 0,04; 5-7/V 0,05; 8-10/V 0,07; 11-13/V 0,1; 14-15/V 0,2. Jedes Thier erhielt in Summa 1,601 Tuberkulin resp. Glycerinwasser. Aus Versehen erhalten die Glycerinthiere am 6/IV 92 auch (0,002) Tuberkulin statt Glycerin. Da am 15/V 92 Kaninchen No. 75 stirbt, werden die Injectionen abgebrochen. Am 10/V wurden alle 5 Thiere und als Controlthier Kaninchen No. 71 (siehe Serie VII), das früher schon einmal, aber vergeblich, mit einem Stückchen einer tuberkulösen Mesenterialdrüse intraocular geimpft war, mit annähernd gleichgrossen ziemlich reichlichen Bröckeln einer Tuberkelbacillenreincultur auf Glycerinagar vom 15/III 92 subcutan in eine Hauttasche geimpft, um zu sehen, ob diese zweite Impfung angehen würde. Auch die zweite Impfung ging bei sämmtlichen Thieren an. Kaninchen No. 76 starb am 19/V 92 abends; No. 73 wurde am 25/V 92, No. 71, 74 und 77 am 27/V 92 getödtet.

Uebersichtstabelle der Versuchsserie VIII.

No.	Thier	Geimpft den	Art der Behandlung	Dauer der Behandlung	2. Impfung	Lebensdauer	Sectionsbef.	Anfangsgew.	Endgew.
73	Albinotische Kaninchen	15/III 92 mit Perlsuchtpassagevirus intraocular	Controlthier unbehandelt		10/II 92 mit Tuberkelreincultur subcutan	getödtet 25/V 92	Allgemeintuberkulose	2520	1700
74		dito	1,601 Tuberkulin 0,001-0,2 in steigenden Dosen	3/IV-13/IV 92	dito	getödtet 27/V 92		1960	1950
75		dito	dito	dito	dito	† 15/V 92		2115	1560
76		dito	1,601 50 % Glycerin 0,001-0,2 in steigenden Dosen	dito	dito	† 19/V 92		1830	1115
77		dito	dito	dito	dito	getödtet 27/V 92		2020	1750
71		2/III 92 vergeblich mit tuberkulöser (?) Mesenterialdrüse vom Menschen	unbehandelt		—	getödtet 27/V 92	Noch keine Allgemeintuberkulose	?	?

Datum	Kaninchen No. 73 Controlthier	Kaninchen No. 74 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 75 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 76 Glycerinthiere	Kaninchen No. 77 Glycerinthiere
–	Weiss, ungezeichnet, Gew. 2520, erhält am 15/III 92 ein kleines Stückchen zerquetschten Nierentuberkel von mit Perlsucht geimpften Kaninchen No. 44 in das Rechte Auge.	Weiss. Linkes Ohr gestutzt; Gew. 1960, erhält am 15/III 92 dasselbe wie No. 73.	Weiss. Rechtes Ohr gestutzt; Gew. 2115, am 15/III 92 geimpft wie No. 73 und 74.	Weiss, rothgezeichnet. Linkes Ohr gest.; Gew. 1830, am 15/III 92 geimpft wie No. 73 bis 75.	Weiss, rothgezeichnet. Rechtes Ohr gest.; Gew. 2020, am 15/III 92 geimpft wie No. 73 bis 76.
	Die Impfung geht in typischer Weise an.				
3/IV 92	An Impfstelle stecknadelkopfgrosser, durchschimmernder weisser Fleck; Pannus um diesen herum ca. 4-5 mm breit. Conjunctiva oben innen injicirt. Cornea klar; Iris leicht geröthet und geschwellt, trägt einige eben sichtbare grauliche Knötchen.	An Impfstelle leicht grauliche Anschwellung, der in der Conjunctiva einige Gefässe entsprechen. Cornea und Iris anscheinend normal.	An Impfstelle beginnender nekrotischer Durchbruch, stecknadelkopfgross, um diesen Pannus. Hornhaut im Uebrigen klar. Iris stark gewulstet und geröthet, enthält zahlreiche kleine graue Knötchen.	Status wie beim vorigen.	Mässige Conjunctivalinjection, kein Pannus. An Impfstelle grauliches Knötchen; ein kleines in der Nähe am Irisrande. Iris leicht geröthet.
		3/IV Beginn der Tuberkulininjectionen (Anfangsdosis 0,001)		3/IV Beginn der Glycerininjectionen (Anfangsdosis 0,001 50 % Glycerinwasser).	
	Keine besonders bemerkbaren Reactionen. Die Processe schreiten weiter fort.				

Datum	Kaninchen No. 73 Controlthier	Kaninchen No. 74 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 75 Tuberkulinthiere	Kaninchen No. 76 Glycerinthiere	Kaninchen No. 77 Glycerinthiere
12/IV 92	Fast linsengrosse Nekrose; Pannus über ein Drittel der Cornea einnehmend; der Rest derselben stark getrübt. Geringe Conjunctivalsecretion. In der Iris zahlreiche Knötchen.	Beginnender Pannus. In der geschwollenen und gerötheten Iris zahlreiche Tuberkel, Cornea ziemlich klar.	An Impfstelle halblinsengrosse Nekrose. Pannus ein Drittel der Hornhaut überziehend; der Rest derselben ist getrübt. Geringe Secretion.	Beginnende Nekrose. Pannus mit hämorrhagischem Rand, circulär. Cornea stark milchig getrübt.	Kleine Nekrose. Pannus 3 mm breit. Cornea mässig getrübt.
	Es haben also am 12/IV alle Thiere reichlich Iristuberkel, welche bei den Tuberkulinthieren vielleicht etwas verwaschen aussehen (durch Umhüllung mit Eiterkörperchen?). In der Röthe des Pannus ist bei den einzelnen Thieren kein wesentlicher Unterschied. Die Conjunctivitis ist bei allen Thieren gering. Der Process schreitet stetig fort. Noch am 22/IV 92 sind nur geringe graduelle Unterschiede vorhanden. Alle Thiere zeigen einen breiten Pannus, dessen Röthung keine wesentliche Differenz bei den einzelnen Thieren bietet. Auffallend ist nur eine starke Trübung des noch freien Cornearestes bei den Glycerinthieren. Der Process schreitet überall langsam fort.				
9/V 92	Auge vergrössert, fast vollkommen verkäst mit schmierigem Belag.	Auge sehr stark vergrössert, mit dichtem Pannus, grauroth. Im oberen Quadranten eine erbsengrosse Nekrose.	Dasselbe wie No. 74, der Pannus aber blasser und mehr graulich, die Nekrose mehr rein weiss. Das Thier ist sehr stark abgemag. u. dyspnoisch.	Auge wie beim vorigen. Mehrere kleinere durchgebrochene Nekrosen. Sehr starke Abmagerung. Dyspnoë.	Augenbefund ziemlich gleich, die Nekrose etwas weniger deutlich wie bei dem vorigen. Dichter graurother Pannus.
	Verschiedenheiten in der Färbung des Pannus zeigten sich also auch hier nicht durchgreifend. Am folgenden Tage, den 10/V 92, werden alle Thiere zum zweiten Male mit Tuberkulin geimpft, und zwar mit möglichst gleich grossen Mengen einer Tuberkelreincultur auf Glycerinagar vom 15/III 92 in eine Hauttasche rechts am Rücken, dazu als Controlthier Kaninchen No. 71 (cf. Serie VII). Am 12/IV 92 sind die neuen Impfstellen bei Kaninchen No. 75 und 76 vollkommen reactionslos, bei Kaninchen No. 71, 73, 74 und 77 dagegen die Umgebung der Wunde leicht geschwellt und geröthet, doch sind die Wunden sonst trocken und die Nähte liegen. In den nächsten Tagen keine wesentliche Aenderung. Am 15/V Abends stirbt Kaninchen No. 75, welches zum Schluss äusserst starke Dyspnoë und Parese der Hinterbeine zeigte. Bei den übrigen wurden nun die Injectionen ausgesetzt, No. 76				

Kaninchen No. 71 Controlthier zur subc. Impfung	Kaninchen No. 73 Controlthier zur intraoc. Impfung	Kaninchen No. 74 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 75 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 76 Glycerinthier	Kaninchen No. 77 Glycerinthier
Getödtet den 27/V 92. *Section:* Auge von der ersten Impfung (mit tuberkulöser Mesenterialdrüse) völlig geheilt. An Hautimpfstelle kleines secernirendes Geschwür, darunter taubeneigrosser Knoten mit käsig erweichtem Centrum. In der Leistenbeuge zwei bohnengrosse Lymphdrüsen. Milz normal. Nieren normal. Leber normal. Lungen normal bis auf 2 miliare graue durchscheinende Knötchen.	Getödtet 25/V 92. Gew. 1700 g, (Anfangsgew. 2520 g). *Section:* Das Auge total verkäst. An dem rechten Unterkiefer mehrere bis kleinbohnengrosse Lymphdrüsen. An Hautimpfstelle sind die Nähte abgestossen. Es findet sich daselbst eine trockene gelbliche Borke etwa von der Grösse eines Fünfpfennigstückes. In der Umgebung derselben in etwa doppelt so grosser Ausdehnung Infiltration. Im Unterhautgewebe sitzt an dieser Stelle ein über kirschkerngrosser gelblicher Knoten,	Getödtet 27/V 92; Gew. 1950 g, (Anfangsgew. 1960 g). *Section:* Auge total verkäst. cf. letztes Protokoll. Am Kieferwinkel mehrere bis bohnengrosse, zum Theil verkäste, Lymphdrüsen. An der Hautimpfstelle eine linsengrosse Borke, der entsprechend in der Subcutis ein linsengrosser gelblicher Knoten. In der Leistenbeuge eine erbsengrosse Lymphdrüse. Milz 4 : 1 cm, frei von sichtbaren Knötchen. Nieren klein mit sehr spärlichen steck-	† d. 15/V 92, Gew. 1560 g, (Anfangsgew. 2115 g). *Section:* Rechtes Auge ganz pannös mit ca. kirschkerngrossen Käseheerden an Impfstelle. Rechtsseitige submaxillare Lymphdrüsen bis zu Bohnengrösse geschwellt, enthalten käsige Heerde. An Hautimpfstelle die Wunde äusserlich reactionslos; leichte Verhärtung. Die nach der Hüftgegend ziehenden Lymphbahnen erscheinen verdickt. In der Hüftgegend sitzt eine kleinerbsengrosse Lymphdrüse. Milz ca. 10 cm	† den 19/V 92, Gew. 1115 g, (Anfangsgew. 1830 g). *Section:* Rechtes Auge cf. letzten Status. Am rechten Unterkieferwinkel zwei kaum bohnengrosse Lymphdrüsen ohne deutliche käsige Einlagerungen. An der Hautimpfstelle, welche von aussen ganz reactionslos aussieht, findet sich im subcutanen Zellgewebe eine 1½ cm lange, fast centimeter breite gelbdurchscheinende platte Einlagerung. Das Lymphgefässsystem der Umgebung ist nicht erkennbar. In der Hüftgegend eine über linsengrosse Lymphdrüse. In der Gegend von dieser	Getödtet d. 27/V 92, Gew. 1750 g, (Anfangsgew. 2020 g). *Section:* Rechtes Auge total verkäst, cf. letzten Status. An der rechten Unterkieferseite mehrere bis über bohnengrosse, grösstentheils verkäste Lymphdrüsen. An der Hautimpfstelle ein etwas über linsengrosses flaches Ulcus mit gelber Borke; dementsprechend ein flacher etwas über linsengrosser käsiger Heerd im subcutanen Gewebe. In der Leistenbeuge eine kleinbohnengrosse, zum Theil verkäste Lymphdrüse.

Kaninchen No. 71 Controlthier zur subc. Impfung	Kaninchen No. 73 Controlthier zur intraoc. Impfung	Kaninchen No. 74 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 75 Tuberkulinthier	Kaninchen No. 76 Glycerinthier	Kaninchen No. 77 Glycerinthier
	in der rechten Leistenbeuge eine linsengrosse Lymphdrüse. Milz 7 : 1½ cm von zahlreichen bis erbsengrossen graugelblichen Knoten durchsetzt. In den vergrösserten Nieren zahlreiche isolirte bis erbsengrosse weissliche Knötchen. Leber braunroth; enthält eine grössere Anzahl unregelmässiger derber weisser Einlagerungen und kleine ganz runde Knötchen. Am Leberhilus eine kleine mit käsiger Einlagerung versehene Lymphdrüse. Netz mit massen-	nadelkopfgrossen Knötchen. In der Leber sehr wenige miliare grauweisse Knötchen. Netz voll kleinster Knötchen. Lungen stark durchsetzt mit grösseren confluirten, plattenartigen weissgelblichen Knötchen; dazwischen blasses Parenchym und alte kleine Blutungen. Bronchialdrüsen nicht wesentlich geschwellt.	lang, unregelmässig lappig, an der breitesten Stelle ca. 2 cm breit von ungleich mässiger Consistenz, höckrig; enthält in grösserer Anzahl käsige Heerde. Nieren nicht vergrössert, von blassbräunlicher Farbe, enthalten eine spärliche Anzahl kleiner, bis höchstens stecknadelkopfgrosser grauweisslich. Knötchen. Leber blass graubraun anämisch, enthält in spärlicher Anzahl grauweisse bis gelbliche Knötchen. Am Leberhilus eine über bohnengrosse Lymphdrüse mit käsigen Ein-	Lymphdrüse ist das Unterhautzellgewebe entsprechend der Stelle der Glycerininjectionen hämorrhagisch verfärbt. Milz ca. 11 cm lang, 2-3 cm breit und zeigt sich durchsetzt v. reichlichen zusammenhängenden gelben käsigen, bis bohnengrossen Heerden. Nieren nicht vergrössert, blass, enthalten in geringer Anzahl submiliare bis stecknadelkopfgrosse gelbliche Knötchen. Leber von gewöhnlicher Grösse, blassgrau und bräunlich marmorirt. Nur an einer Stelle sind einige gelbliche Einlagerungen erkennbar. Am Leberhilus 2 bohnengrosse Lymphdrüsen mit käsigen Ein-	Milz 4-5 : ¾ cm enthält in geringer Zahl bis stecknadelkopfgrosse Knötchen. Nieren nicht vergrössert mit ziemlich reichlichen, miliaren bis erbsengrossen Knötchen. Leber dunkelbraunroth, enthält einige runde, grauweisse, miliare Knötchen. Am Leberhilus eine kleine käsige Lymphdrüse. Im Netz zahlreiche bis stecknadelkopfgrosse Knötchen. Am Proc. vermiformis einige kleine graue Knötchen. Im Uterus fünf

kleinen Knötchen. Lungen volumi-nös, sehr blass, ganz durchsetzt von sehr zahlreichen gelben bis linsengrossen un-regelmässigen Knoten ohne Er-weichung. Im Pericard ei-nige gelbliche Knöt-chen. Bronchialdrü-sen geschwellt und gelblich.	Knötchen erkennbar. Dasselbe enthält drei erbsengrosse Cysti-cercusblasen. An der linken Lunge zarte strangförmige binde-gewebige Adhae-sionen. Beide Lun-gen total durchsetzt von massenhaften stecknadelkopf- bis über linsengrossen gelben unregel-mässig geformten käsigen Heerden ohne Erweichung. In der Pleura pericardialis findet sich rechts ein Conglomerat fla-cher weisslicher Ein-lagerungen. Am Hilus der Lunge zwei ge-schwellte Bronchial-drüsen mit käsigen Einsprengungen.	kleine, gelbliche Knöt-chen. Mesenteriale Lymphdrüsen sehr gering geschwellt. Im Dickdarm ei-nige hämorrhagische Flecken in der Darm-wand, denen auf der Schleimhaut gelbliche, festhaftende, bröcklige, hohe Auflagerungen entsprechen (Dickdarm-diphtherie). Die Lungen zeigen auf der spiegelnden Pleura eine spärliche, fadenziehende Flüssig-keit. Adhäsionen sind nicht vorhanden. Im Parenchym der Lun-gen mässig zahlreiche bis über stecknadelkopf-grosse, nicht conflu-irende gelbe Knoten, auf dem Durchschnitt ohne erkennbare Er-weichung. Im Pericard eine An-zahl flacher Knötchen. Bronchialdrüsen nicht erkennbar.	constatirt eine An-zahl flacher, grau-weisser Knötchen. Lungen von ge-ringem Volumen, enthalten eine mäs-sig reichliche An-zahl bis linsengros-ser gelber Heerde. Das Parenchym ist blass und enthält stellenweise eine An-zahl kleiner älterer Blutungen. Im Pericard ein Conglomerat von flachen grauweissen Knötchen. Bronchialdrüsen nicht wesent-lich geschwellt.

Epikrise der VIII. Versuchsserie.

Bei den Thieren dieser Serie sind folgende Resultate hervorzuheben. Die mit Perlsuchtpassagevirus geimpften Augen waren sowohl ohne Behandlung als auch bei Behandlung mit Tuberkulin- und Glycerin-Injectionen verloren. Verschiedenheiten in der Färbung des Pannus bei dem Controlthier und den Tuberkulinthieren waren auch hier nicht durchgreifend. Was die Ausbreitung der Allgemeintuberkulose bei diesen Thieren anlangt, so war der früher erwähnte Unterschied zwischen Tuberkulin- und Nichttuberkulin-Thieren zu Ungunsten der ersteren wiederum bemerkbar. Die Glycerinthiere zeigten ebenfalls eine viel leichtere Lungenaffection, als die Tuberkulinthiere, sogar eine leichtere, als das Controlthier No. 73.

Aus dem Befund der Bauchorgane lässt sich nichts sicheres entnehmen, da kein constanter Unterschied zu bemerken war, sondern anscheinend eine Vertheilung der visceralen Tuberkelmetastasen ohne Innehalten eines bestimmten Typus stattfand.

Eine zweite Impfung (subcutan) dieser Kaninchen, dreimal mit Tuberkelreincultur, ging ohne Nekrose der Impfstelle in typischer Weise an. Kaninchen No. 75 starb bereits 5 Tage, Kaninchen No. 76 9 Tage nach dieser zweiten Impfung. Auch bei diesen Thieren war keine Nekrose der Hautimpfstelle eingetreten.

IX. Versuchsserie.

Am 3/V 92 wurde das Meerschweinchen No. 29. (cf. pag. 16), bei dem man jetzt bereits eine allgemeine Tuberkulose voraussetzen durfte, zusammen mit einem noch ungeimpften Controlmeerschweinchen No. 79 (Gew. 720 g) mit möglichst gleichgrossen Mengen Tuberkelbacillenreincultur (von 15/III 92 — mit derselben Cultur waren auch Kaninchen No. 71 und 73-77 geimpft worden) zum zweitenmale subcutan in eine Hauttasche links am Bauche geimpft.

Uebersichtstabelle der Versuchsserie IX.

No.	Thier	Geimpft den	2. Impfung	Lebensdauer	Sectionsbefund	Anfangsgew.	Endgew.
29	Meerschweinchen	30/XI 92 tuberkulinisirte Tuberkelreincultur subcutan	3/V 92 Tuberkelreincultur subcutan	† 7/VII 92	Allgemeintuberkulose	470	520
79		Controlthier nihil	dito	† 24/IX 92		720	?

Verlaufstabelle der Versuchsserie IX.

Datum	Meerschweinchen No. 29 (zum 2. Mal geimpft)	Meerschweinchen No. 79 Controlthier
4/V 92	Impfwunde verklebt, Ränder geschwellt.	Impfwunde verklebt, Ränder kaum geschwellt.
5/V 92	2. Impfstelle kaum verändert, zeigt aber ein kleines, ca. linsengrosses Ulcus.	An Impfstelle ein ca. centimeterlanges, $^3/_4$ cm breites, speckig belegtes, mehrere Millimeter tiefes klaffendes Geschwür.
6/V 92	Impfstelle kaum verändert, die Fäden liegen noch.	Geschwür etwas grösser und tiefer.
7/V 92	Die Nähte liegen fest; einwärts von der Impfstelle ein blutiger Schorf. Die Umgegend der Impfstelle nach innen zu bildet eine $2^1/_2$ cm lange, fast 2 cm breite ovale Einsenkung, in der die behaarte Haut erhalten ist. Der Rand dieser Grube sieht blassgelblich aus und fühlt sich infiltrirt an; die weitere Umgebung erscheint leicht geröthet.	Keine wesentliche Aenderung. Auf dem Geschwür eingetrocknete Borken.
8/V 92	Status idem.	Unverändert.
9/V 92	Die ganze als eingesunken beschriebene Hautpartie stösst sich borkenartig ab mit Hinterlassung eines flachen Defects, mit leicht infiltrirten Randpartien.	Geschwür etwas kleiner, mit trockener Borke.
11/V 92	Das alte Ulcus von der ersten Impfung ist noch immer 3-4 cm lang, $^1/_2$-$^3/_4$ cm breit, mit wallartigen Rändern und sich losblätternder Borke. An der neuen Impfstelle sitzt eine ca. $1^1/_2$ cm lange, 2-3 mm breite, schwarzrothe Borke; ein Theil der Impfstelle ist nekrotisch und darin eingeschlossen.	Geschwür kleiner, ca. 3 mm lang, 1-$1^1/_2$ mm breit, mit trockenem Schorf, reizlos.

Datum	Meerschweinchen No. 29 (zum 2. Mal geimpft)	Meerschweinchen No. 79 Controlthier
12/V 92	Kaum verändert.	Kaum verändert.
13/V 92	Weitere Loslösung des nekrotischen Hautstückes an der Impfstelle.	Keine wesentliche Aenderung.
14/V 92	Das nekrotische Hautstück hat sich losgelöst unter Zurücklassung eines mit trockener Borke bedeckten Defects.	Status idem.
16/V 92	Die Borke wird kleiner.	Es bildet sich unter dem noch sitzenden Schorf ein secernirendes Geschwür. Eiterung.
	Die zweite Impfstelle heilt nun allmählich stetig weiter zu, die erste Impfstelle bleibt dagegen im wesentlichen unverändert. Todtgefunden 8/VII 92. Gew. 500 g (Anfangsgew. 470 g).	Das Geschwür wird allmählich grösser, das Thier magert ab. Todtgefunden am 24/IX 92.
	Section: Rechterseits am Bauche an erster Impfstelle findet sich das im Status mehrerwähnte fast ganz unveränderte quere Geschwür. An der zweiten Impfstelle ist nach Abscheerung der Haare die Narbe mit blossem Auge nur eben als schmale feine Linie zu erkennen. Etwas deutlicher sieht man sie bei Abpräparirung der Haut im subcutanen Zellgewebe. Lymphdrüsen rechts und links geschwellt, cf. letzten Status, schwärzlich, nicht auffallend hart.	*Section:* Rechts am Unterleib ein circa Zehnpfennigstückgrosses Ulcus. Oedem der Bauchdecken, Ascites. Stark geschwellte, verkäste, theilweise schiefrig verfärbte Lymphdrüsen; ferner fibrös-käsige portale und bronchiale Lymphdrüsen.
	Lungen vergrössert. Der linke Oberlappen fast total in eine gelbweisse, ziemlich derbe, auf Durchschnitt speckig aussehende Masse verwandelt. Die übrigen Theile der Lunge enthalten grauweisse bis gelbe resistente Knoten von submiliarer Grösse bis zu der einer Linse. Bron-	Lungen hyperämisch und hämorrhagisch mit mässiger Anzahl grauweisslicher, nicht confluirter Knötchen.

Datum	Meerschweinchen No. 29 (zum 2. Mal geimpft)	Meerschweinchen No. 79 Controlthier
	chialdrüsen bis fast bohnengross, sehr derb. Im Pericard einige Knötchen. Leber stark vergrössert, enthält zahlreiche theils grauweisse, theils gelbliche bis intensiv gelb gefärbte unregelmässig begrenzte, theils prominente, theils eingesunkene, inselförmige Heerde. Am Hilus der Leber eine über erbsengrosse, sehr derbe, weissliche Lymphdrüse, desgleichen mehrere kleinere im retroperitonealen Zellgewebe. Die Milz ist stark vergrössert, 5-6 : 3 cm, enthält ähnliche Einlagerungen wie die Leber in mehrfacher Anzahl und von verschiedener Grösse. Die Nieren sind nicht vergrössert und frei von fremden Einlagerungen. Im Netz eine spärliche Anzahl kleiner Knötchen.	Leber mit massenhaften kleinen, graulichen Knötchen und mehreren grösseren gallig imbibirten Nekrosen. Milz etwas vergrössert, an Oberfläche total fest adhärent, ohne grosse Nekrosen, mit kleinen grauen Knötchen. Nieren makroskopisch ohne Knötchen. Netz zusammengerollt, enthält sehr zahlreiche kleine graue Knötchen.

Epikrise der IX. Versuchsserie.

Die Angabe Koch's, dass eine neue Infection bei allgemeintuberkulösen Meerschweinchen nicht mehr angehe, sondern nur zu einer Nekrose der Impfstelle mit nachfolgender Demarcation und glatter Narbenbildung führe, fand sich also in diesen Versuchen bei Meerschweinchen No. 29 bestätigt. Doch trat in diesem Falle die Reihenfolge der Erscheinungen an der Impfstelle etwas langsamer ein, als es Koch ursprünglich angab. Allerdings wurde die prüfende zweite Impfung auch nicht 4-6 Wochen nach der Impfung, welche Zeit Koch als die günstigste zu solchen Versuchen angab, ausgeführt, sondern erst viel später, da wir bei unserm schwachen Virus den Eintritt der Allgemeintuberkulose als Folge der ersten Impfung als erheblich verzögert voraussetzen mussten.

Auffällig erscheint, dass das Controlthier Meerschweinchen No. 79 an der Impfstelle so schnell nach der Impfung ein sich wieder zurückbildendes Ulcus aufwies, ein Verhalten, welches an das der mit glycerinisirter und tuberkulinisirter Tuberkelreincultur geimpften Thiere erinnerte.

Hierher gehören auch zwei Reïnfectionsversuche bei Meerschweinchen No. 58 und 59 (Serie VI), welch' letztere am 18/I 92 subcutan am Nacken mit 0,2 ccm Tuberkelreinculturs uspension vorgeimpft, am 1/IV 92 zum zweiten Male, diesmal mit Perlsuchtpassagevirus, Knötchensuspension von Kaninchen No. 47, subcutan inficirt wurden. Bei beiden traten aber keine Nekrosen der Impfstelle, sondern typisch angehende tuberkulöse Geschwüre auf.

Hierzu ist auch zu rechnen Kaninchen No. 46 (cf. Serie IV) bei dem nach intraocularer Perlsuchtmaterialimpfung eine zweite Impfung mit Perlsuchtpassagevirus in das andere noch gesunde Auge von Erfolg war. Auch Kaninchen No. 73-77 (cf. Serie VIII) sind hierher zu stellen, bei denen (erste Impfung intraocular mit Perlsuchtpassagevirus) eine zweite subcutane Impfung mit Tuberkelreincultur ohne Nekrose der Impfstelle in typischer Weise anging. Eine bei der zweiten Impfung bereits bestehende Allgemeintuberkulose konnte man bei allen diesen Thieren wohl mit Sicherheit voraussetzen.

Die Angaben Koch's über den Ausfall einer zweiten Impfung bei tuberkulösen Thieren, konnten also zwar für Meerschweinchen, wenn die Probe-Impfung mit Tuberkelreincultur vorgenommen wurde, nicht aber für Meerschweinchen und Kaninchen bei Impfung mit Perlsuchtpassagevirus, und für letztere auch nicht bei Tuberkelbacillenreinculturimpfung, bestätigt werden.

Resumé.

Wir fassen die Ergebnisse unserer Versuche in folgenden Sätzen zusammen:

Der Verlauf der Augentuberkulose beim Kaninchen ist abhängig von der Virulenz und der Menge des eingebrachten Impfmaterials. Mit wenig virulentem Material (längere Zeit künstlich fortgezüchtete Tuberkelbacillenculturen) und mit sehr geringen Mengen virulenterem Materiales inficirte Augen können heilen, und zwar ohne jedes Zuthun heilen. Mit virulentem Material (Perlsucht und Perlsuchtpassagevirus) geimpfte Augen gingen dagegen rettungslos zu Grunde. Weder bei den schweren noch auch selbst bei den leichten Affectionen konnte ein irgendwie begünstigender therapeutischer Einfluss des Tuberkulins beobachte werden.

Soweit sich überhaupt an den tuberkulösen Kaninchenaugen Erscheinungen während der Tuberkulinbehandlung zeigten, die sich mit einiger Sicherheit auf diese selbst zurückbeziehen liessen, bestanden sie

nur in dem Auftreten stärker ausgesprochener acuter Entzündungserscheinungen (Hyperämie, Exsudation etc.).

Was das Verhalten nach subcutaner Tuberkuloseimpfung bei Kaninchen anbetrifft, so zeigte sich in analoger Weise, wie bei den Augen-Versuchen, dass Impfungen mit minder virulentem Material von selbst ausheilten. Nach Impfung mit virulentem Material (Perlsucht) kam es dagegen niemals zu einer Heilung: Die Tuberkulinbehandlungzeigte sich dabei ebensowenig therapeutisch wirksam, wie bei der Augentuberkulose.

Eine Allgemeintuberkulose kam bei Anwendung eines wenig virulenten und in geringer Menge eingebrachten Materials überhaupt nicht zum Ausbruch, gleichviel ob Tuberkulin angewendet wurde oder nicht. Bei grösseren Mengen nicht sehr virulenten Materials entwickelte sie sich langsam, schnell jedoch und reichlicher bei Infection mit sehr virulentem Material. In letzterem Falle zeigte die Tuberkulinbehandlung insofern einen bemerkenswerthen Einfluss, als die Entwickelung der Tuberkulose in den Lungen erheblich stärker, in den Unterleibsorganen, speciell den Nieren, dagegen auffallend schwächer entwickelt war, als bei den nichtbehandelten Thieren. Eine Verhütung der Allgemeininfection konnte also in keiner Weise in Folge der Tuberkulinbehandlung beobachtet werden, ja nicht einmal ein verzögernder Einfluss auf den Fortschritt der Erkrankung. Die präponderirende Entwickelung der Lungentuberkulose bei den Tuberkulinthieren muss trotz des Zurückbleibens der Unterleibstuberkulose als ein ungünstiger Effect der Behandlung angesehen werden.

Hinsichtlich des Verhaltens der subcutanen Impfstelle bei mit Tuberkulose inficirten und mit grossen Dosen Tuberkulins nach Pfuhl behandelten Meerschweinchen trat innerhalb der von Pfuhl[1] hierfür angegebenen Zeit keine Heilung ein, obwohl bereits 4,25 ccm Tuberkulin pro Thier verbraucht waren. Nach dem Aussetzen des Tuberkulins kam es allerdings zu einer vollkommenen Vernarbung der Impfstellen; dieselbe trat jedoch in gleicher Weise auch bei den unbehandelten Controlthieren ein. Eine Heilwirkung des Tuberkulins konnte also auch in diesen Versuchen, trotz der dafür anscheinend sehr günstigen Bedingungen — chronischer sehr lang dauernder Verlauf der Tuberkulose — nicht constatirt werden. —

Was den Verlauf einer zweiten Tuberkuloseimpfung bei mit Tuberkulose vorgeimpften Thieren betrifft, so konnten wir in einem Falle beim Meerschweinchen, entsprechend den Angaben Koch's[2],

[1]) Pfuhl, E.,: Zeitschr. f. Hygiene Bd. XI, 1891, Heft 2.
[2]) Koch, Rob.,: Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3.

eine trockene Nekrose der zweiten Impfstelle mit Abstossung und glatter Heilung beobachten, mit dem Unterschied, dass die Nekrose etwas später als es Koch beschreibt, eintrat. Bei zwei anderen, mit Tuberkelbacillenreincultur vorgeimpften und nach ca. 2½ Monaten mit virulentem Perlsuchtpassagematerial subcutan zum zweiten Mal geimpften Meerschweinchen blieb jedoch dieser Effect aus und es kam zur Bildung typischer tuberkulöser Impfgeschwüre. Bei Kaninchen dagegen trat eine ähnliche Erscheinung, wie sie Koch beschreibt, bei einer zweiten Tuberkuloseimpfung niemals ein, vielmehr ging die Tuberkulose jedesmal an. Ebenso verhielten sich tuberkulöse und mit Tuberkulin behandelte Kaninchen, d. h. die zweite Tuberkelimpfung ging bei ihnen stets in charakteristischer Weise an. Eine immunisirende Wirkung des Tuberkulins war also ebensowenig wie eine heilende in unseren Versuchen zu constatiren. Auchdas Ueberstehen mehrerer leichterer (localer) Impftuberkulosen vermochte, wie beiläufig festgestellt werden konnte, Kaninchen nicht refractär — weder local noch allgemein — gegen erneute Tuberkelimpfungen zu machen.

Eine directe Abtödtung der Tuberkelbacillen durch das Tuberkulin konnte ausgeschlossen werden, da Tuberkelbacillen, die längere Zeit in unverdünntem Tuberkulin gelegen hatten, sich als noch immer infectionstüchtig erwiesen. Die Impfung mit solchen tuberkulinisirten Bacillen verlief allerdings etwas anders, als die Impfung mit unbehandelten Bacillen, indem zunächst an der Impfstelle eine sehr starke entzündliche Reaction auftrat, nach deren Ablauf es zu einer scheinbaren Ausheilung kam, die freilich nicht von Dauer war, sondern einer typisch fortschreitenden Impftuberkulose Platz machte. Bei dem grossen Gehalt an Glycerin (50 %), den das Koch'sche Tuberkulin besitzt, lag der Gedanke nahe, zu untersuchen, ob vielleicht und ev. inwieweit der Glyceringehalt der Lösung an der beschriebenen Wirkung und an der Wirkung des Tuberkulins überhaupt betheiligt wäre. Dabei stellte sich zunächst heraus, dass das Glycerin allein auf die Tuberkelbacillen selbst eine ähnliche Wirkung zu haben schien, wie das Tuberkulin, insofern die Tuberkelbacillen durch das Glycerin zwar ebenfalls nicht abgetödtet, doch aber dadurch in ähnlicher Weise wie durch Tuberkulineinwirkung beeinflusst wurden, indem bei Impfung mit glycerinisirten Tuberkelbacillen derselbe abweichende Anfangsverlauf des Infects erzielt wurde wie bei Impfung mit tuberkulinisirten Tuberkelbacillen. Eine Behandlung tuberkulöser Thiere mit, den Tuberkulindosen analogen, Glycerinmengen ergab dagegen keinerlei erkennbare Beeinflussung des Verlaufs gegenüber dem gewöhnlichen Bilde.

Dies weist darauf hin, dass das Tuberkulinpräparat ausser dem Glycerin noch gewisse andere wirksame Substanzen enthalten muss, denen die merkwürdigen reactiven entzündlichen Erscheinungen (Hyperämie, Exsudation etc.), sowie der die Metastasen befördernde und dieselben auf die Lungen concentrirende Einfluss zuzuschreiben ist.

Alles in Allem haben unsere, in allen ihren Einzelheiten voranstehend genau tabellarisch registrirten Untersuchungen in den wesentlichen Punkten eine vollkommene Uebereinstimmung mit den von Baumgarten, in seinen bekannten experimentellen Untersuchungen über den Einfluss des Tuberkulins auf die Impftuberkulose der Kaninchen und Meerschweinchen, erhaltenen Beobachtungsresultaten und Schlussfolgerungen ergeben und zugleich gezeigt, dass die anscheinend zu Gunsten des Tuberkulins ausgefallenen Experimentalergebnisse von Dönitz und Pfuhl die Beweiskraft und Allgemeingiltigkeit der Baumgarten'schen Resultate nicht zu widerlegen geeignet sind. Denn einerseits hat sich trotz genauer Einhaltung der von den genannten Berliner Experimentatoren aufgestellten Vorschriften, in der Mehrzahl unserer Experimenten der von jenen Forschern dem Tuberkulin zugeschriebene, günstige Verlauf nicht beobachten lassen, andererseits hat er sich zwar auch in einem Theil unserer Experimente eingestellt, aber in genau der gleichen Weise dann auch bei den entsprechenden unbehandelten Controlthieren. Die von Pfuhl einer Rückbildung durch das Tuberkulin zugeschriebene Verringerung in der Ausbildung der Unterleibstuberkulose bei den Tuberkulinthieren gegenüber der Ausbildung dieses Processes bei den unbehandelten Versuchsthieren konnte in unseren Experimenten mit Sicherheit als ein Zurückbleiben der Erkrankung auf einer geringeren In- und Extensitätsstufe erkannt werden, als ein Effect, der mit Heilung nicht das geringste zu thun hat und in seinem Werth für das Thier überreichlich zum Nachtheil compensirt wird durch die prävalirende Ausbildung der metastatischen Tuberkulose in den Lungen der Tuberkulinthiere*.

*) Wenn Kitasato in einer, nach derjenigen Pfuhl's erschienenen Mittheilung (Zeitschr. f. Hygiene Bd. XII p. 321), im Gegensatz zu Pfuhl, annimmt, dass durch die Tuberkulinbehandlung auch die Tuberkulose in den Lungen „entschieden günstig beeinflusst wird", so fehlt für diese Annahme Kitasato's in allen unseren zahlreichen Experimenten jede thatsächliche Grundlage, und dürfte es sich danach, umsomehr, da auch kein anderer Autor über entsprechende Befunde berichtet, um einen Irrthum in der Deutung des Gesehenen seitens Kitasato's handeln.

Ueber recidivirende Tuberkulose nach Behandlung mittels Tuberkulins.

Von

Professor Dr. med. Baumgarten.

Im Anschluss an die in diesem Hefte p. 1 ff. niedergelegten Untersuchungen der Herren Dr. Czaplewski und Dr. Roloff, welche, wie ich glaube, die Frage über den Heilwerth des Tuberkulins, soweit dieselbe nicht schon durch die vorangegangenen experimentellen Untersuchungen als erledigt anzusehen war, zu einem definitiven Abschluss gebracht haben dürften, möchte ich die Krankengeschichte eines der Versuchsthiere meiner eigenen Experimentenreihe schildern, um zu zeigen, wie trügerisch der Anschein der „Heilung" bei den tuberkulösen Affectionen, speciell auch nach Tuberkulinbehandlung derselben, sein kann. Des Verhaltens des betreffenden Thieres ist wiederholt in früheren meiner einschlägigen Mittheilungen[1] sowie in der im hiesigen Institute unter meiner Leitung ausgeführten Arbeit des Herrn Stabsarzt Dr. Gramatschikoff[2] gedacht worden, doch konnten bisher immer nur Bruchstücke des Verlaufs mitgetheilt werden. Jetzt, da das Thier gestorben und die Section desselben von mir gemacht wurde, kann ich von dem Gesammtverlauf ein zusammenhängendes Bild entwerfen, was im Folgenden geschehen soll.

Das in Rede stehende Thier gehörte der ersten meiner einschlägigen Versuchsreihen an, bei welcher ein erheblich abgeschwächter

---

[1]) Ueber die Einwirkung des Koch'schen Mittels auf die Impftuberkulose der Kaninchen, Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 19 p. 464 und: Internat. Beiträge z. wissensch. Medicin, Festschr., R. Virchow gewidmet, 1891, Bd. III, p. 81. — Neuere experimentell-pathologische Arbeiten über Tuberkulinwirkung: Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 51 p. 1206.

[2]) Cf. diese ‚Arbeiten', Bd. I, Heft 3 p. 343, „Kaninchen No. 3" der ersten Serie p. 346 ff.

Impfstoff — Bacillen aus Impftuberkeln, welche durch, längere Zeit mit Jodoform vermischt gewesene Tuberkelbacillen (aus Reincultur) erzeugt waren — zur Verwendung gekommen war. Diese Versuchsreihe bestand aus 5 Thieren; 3 davon wurden injicirt, 2 dienten als Controlthiere. Die drei der Behandlung unterworfenen Thiere boten in Folge der Application verschieden grosser Mengen des Impfstoffes zur Zeit des Beginns der Behandlung verschiedene Grade der intraocularen Impftuberkulose dar. Das von vornherein den geringsten Grad der intraocularen Impftuberkulose zeigende Thier war es, welches „anscheinend" von seiner Tuberkulose während der Behandlung mittels Tuberkulins geheilt wurde, während bei den beiden anderen Thieren der tuberkulöse Process ebensowenig, trotz lange Zeit fortgesetzter Behandlung, zum Stillstand kam, wie bei allen denjenigen Versuchsthieren, die mit virulenterem Material geimpft worden waren. Das anscheinend geheilte Thier bot zur Zeit des Beginns der Injectionsbehandlung (8. Januar 1891) an der Impfstelle ein linsengrosses tuberkulöses Corneal-Staphylom mit Irishernie dar; ausserdem waren nur einige wenige, sehr feine Tuberkelknötchen an verschiedenen Stellen der Iris zu sehen. Das sehr kräftige Thier magerte, wie alle anderen der Tuberkulinbehandlung unterworfenen Thiere, während derselben stark ab, überstand aber sonst die angewandten grossen Dosen gut und die Augenaffection ging während der, längere Zeit (bis Ende Februar 1891) fortgesetzten Injectionsbehandlung anscheinend in völlige Verheilung über: der tuberkulöse Knoten an der Infectionsstelle wurde durch successive eitrige Abschmelzung seiner verkästen Deckschichten kleiner und kleiner, an seine Stelle trat allmählich ein röthliches Granulationsknöpfchen; die durch die anfänglichen Reactionen entstandene diffuse Trübung der Hornhaut und Verschleierung der Iris verschwand allmählich und zur Zeit des Aussetzens der Injectionsbehandlung waren die Augen, abgesehen von einer kleinen „cystoiden" Narbe an der Schnittstelle am Hornhautfalze, einer leichten Verzerrung der Pupille nach oben und kleinen narbigen Grübchen an Stelle der einstigen Tuberkelknötchen in der Iris in nichts von normalen Augen zu unterscheiden. Nach dem Aussetzen der Injectionen — es waren im Ganzen 6,0 g der Koch'schen Originalflüssigkeit verwendet worden — beiläufig bemerkt, eine Quantität, die auf das Körpergewicht eines erwachsenen Menschen berechnet ca. 200 g dieser Flüssigkeit betragen würde — nahm das Thier auch rasch wieder an Körpergewicht zu und kehrte bald zu der ursprünglichen Fülle und Kraft zurück, in welchem Zustande es bis kurze Zeit vor seinem Ende: Juni 1893 verblieb.

Dass trotz dieses anscheinend glänzenden Erfolges der Tuberkulinbehandlung die Tuberkulose bei diesem Thiere doch nicht definitiv geheilt war, bewies der weitere Verlauf. Aber auch die unzweifelhafte Rückbildung und Vernarbung der primären Localisationen der tuberkulösen Augenaffection wird man nicht unbedingt als einen Effect der Tuberkulinbehandlung ansehen können, da sich diese Localisationen in ganz ähnlicher Weise auch bei dem entsprechenden Controlthiere zurückbildeten. Der Zustand der Augen dieses letzteren Thieres war vor Inscenirung der Behandlung (8. Januar) ziemlich identisch wie bei unserem für die Tuberkulinbehandlung ausersehenen Thiere, d. h. es hatten sich auch bei ihm in beiden Augen an den Infectionsstellen nur relativ kleine tuberkulöse Staphylome mit Irishernien entwickelt und es war an anderen Stellen der Iris nur zu spärlichen Tuberkeleruptionen gekommen; im Ganzen übertraf aber doch der Process an Schwere etwas denjenigen bei dem zur Tuberkulincur bestimmten Thiere. Statt weiter fortzuschreiten, bildete sich nun auch bei diesem, der Behandlung nicht unterworfenen Thiere die Augentuberkulose im Laufe von 2 Monaten allmählich so weit zurück, dass die Augen makroskopisch als „geheilt“ angesprochen werden konnten. Allerdings war die „Heilung“ hier eine weniger elegante, als bei dem Tuberkulinthiere, welchen Vorzug letzteres vielleicht zum Theil der Tuberkulinwirkung zu verdanken gehabt haben mag, ohne dass sich dies jedoch bestimmt behaupten liesse, weil bei der Beurtheilung dieser Differenz auch die grössere Intensität der Erkrankung bei dem Controlthier berücksichtigt werden muss, welchem Momente möglicherweise allein die geringere Vollkommenheit der Heilung bei letzterem zuzuschreiben ist.

Die Heilung erwies sich indessen bei keinem der beiden Thiere als eine definitive, vielmehr recidivirte die Tuberkulose in beiden Fällen, was, bei dem Tuberkulinthier wenigstens, dessen Augen sich netto $^3/_4$ Jahre lang in ihrem, abgesehen von den erwähnten geringfügigen Merkzeichen des abgelaufenen Primärinfects, dem normalen Verhalten gleichenden Zustand gehalten hatten, selbst denjenigen überraschen musste, der den rebellischen Charakter der Tuberkulose, das Recidiviren derselben nach anscheinend gründlicher Verheilung aus zahlreichen einschlägigen Beobachtungen kennen gelernt hat. Das Recidiv der Augentuberkulose trat bei dem unbehandelten Thiere nicht unerheblich — fast 3 Monate — früher ein, als bei dem Tuberkulinthier, wiederum eine Differenz zu Gunsten des letzteren, von welcher aber freilich ebenso, wie bei jener oben erwähnten, in suspenso gelassen werden muss, ob und in wie weit sie der Tuberkulinbehandlung, oder aber der, bei dem

Tuberkulinthier von Haus aus geringeren Intensität der tuberkulösen Erkrankung zu danken sei. Bei dem Controlthier machte das Recidiv stetige, wenn auch sehr langsame Fortschritte, so dass die Möglichkeit einer nochmaligen spontanen Rückbildung des Infects erwartet werden durfte. Die weitere Beobachtung des Verlaufs wurde indessen durch den Tod des Thieres vereitelt, welcher einige Zeit nach dem Ausbrechen des Recidivs an einer intercurrenten Infection, einer submentalen Phlegmone nämlich, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, durch eine kolossale Streptokokken-Wucherung bedingt war, erfolgte. Von den inneren Organen fanden sich bei der Section nur die Lungen von spärlichen Tuberkelknötchen älteren Datums[1] durchsetzt, die übrigen Organe waren tuberkelfrei, welche geringe Entwicklung der tuberkulösen Metastase von der geringen Intensität des tuberkulösen Infectionsprocesses ein weiteres Zeugniss ablegte. — Bei dem Tuberkulinthier, welches regelmässig jede Woche mindestens ein Mal besichtigt wurde, bemerkte ich das (erste) Recidiv Ende November 1891 — also nach einer Latenzperiode von gerade 9monatlicher Dauer. Während die Narbe an der Infectionsstelle sich unverändert erhielt, wurden zu der genannten Zeit an verschiedenen Stellen der Iris des einen Auges unter mässiger Injection und Schwellung der Membran kleine weisse Knötchen sichtbar, die langsam (innerhalb 2-3 Wochen) bis zu Stecknadelkopfgrösse heranwuchsen, um dann im Laufe von einigen weiteren Wochen von selbst, d. h. ohne dass eine Spur von Tuberkulin oder eine sonstige Medication angewandt wurde, mit Hinterlassung kleiner grubiger Narben zu verschwinden. An dem anderen Auge machte sich zu gleicher Zeit ebenfalls eine gewisse Injection und leichte Schwellung der Iris bemerklich, Knötchen aber konnte ich in derselben, selbst bei Untersuchung mittels Loupe, nicht sicher entdecken. Die Frage, ob etwa die von der ersten Eruption her zurückgebliebenen Narbeninselchen den Boden der neuen Efflorescenzen gebildet, oder ob letztere unabhängig davon, an unversehrt gebliebenen Stellen der Membran aufgeschossen, konnte nicht für alle der neu erscheinenden Knötchen bestimmt direct entschieden werden, weil die, wenn auch mässige Röthung und Schwellung der ganzen Membran die ohnedies inzwischen sehr flach und undeutlich gewordenen älteren Narbenfleckchen fast unkenntlich machte. Für einen Theil der neuen Eruptionen durfte aber nach der, von den genau bildlich aufgezeichneten alten Narbenstellen abweichen-

[1]) Die mikroskopische Untersuchung erwies dieselben als riesenzellreiche, bacillenarme Epithelioidzellentuberkel.

den Lage der ersteren ein solcher Ursprung bestimmt ausgeschlossen werden und es muss a priori und nach meinen früheren directen Untersuchungen „recidivirender“ Tuberkel an anderen Organen, bei denen ich niemals eine Wiedererstehung von Tuberkeln an Stelle der Narben von früheren tuberkulösen Efflorescenzen wahrnehmen konnte, sowie nach dem Ergebniss der späteren mikroskopischen Untersuchungen der in Rede stehenden Augäpfel (cf. weiter unten), als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden, dass die an den Platz der einstigen Tuberkel getretenen Narbenheerde den Ausgangspunkt der neuen Tuberkeleruptionen gebildet haben sollten. Vielmehr wird hiernach anzunehmen sein, dass vereinzelte, aus den ursprünglichen Tuberkelnestern in die freie Umgebung „ausgewanderte“ Tuberkelbacillen sich daselbst in der Zwischenzeit (Latenzperiode) langsam vermehrt, neue Bacillennester gebildet und durch sie neue Tuberkelknötchen provocirt haben. — Ende Januar 1892 waren die Augen wiederum in denselben reizlosen, fast integren Zustand zurückgekehrt, in welchem sie sich Anfang März des Vorjahres 1891 befunden hatten, nur war natürlich in dem einen Auge, welches Sitz des manifesten Tuberkelrecidiv's geworden, die Anzahl der kleinen, wie Löcherchen sich ausnehmenden Narbenfleckchen um einige vermehrt worden. Da das Thier nach wie vor sich äusserlich des besten Ernährungszustandes erfreute, so hätte man wohl glauben dürfen, dass nunmehr der tuberkulöse Infectionsprocess dauernd zum Stillstand gekommen, definitiv abgelaufen sei. Doch durch das beobachtete Recidiv misstrauisch geworden, liess ich das (von Anfang bis Ende der Beobachtung in einem besonderen Behälter gehaltene) Thier nicht ausser Acht und es erwies sich diese Vorsicht nicht als überflüssig. Gegen Ende Januar 1893 — also diesmal nach einer Latenzperiode von einem vollen Jahr — fiel mir nämlich wiederum eine stärkere Injection des episkleralen Gefässnetzes am Corneoskleralrande sowie eine ebensolche der Irisgefässe beiderseits auf und bald darauf sah ich, und zwar dies Mal in beiden Augen, neue Knötchen und zwar in reicherer Zahl, als sie das erste Recidiv zu Tage gefördert, aufschiessen. Indem die neu gebildeten Knötchen mehr und mehr heranwuchsen, stellten sich jetzt weit stärkere Entzündungserscheinungen von Seiten des vorderen Ciliargefässsystems ein, als es bei dem ersten Recidiv der Fall gewesen war: Die normal graublaue Iris nahm eine diffus-röthliche Farbe an, legte sich in feine radiäre Falten, die Pupille wurde zackig und durch gelbliches Exsudat mit der Linse adhärent, das Vorderkammerwasser trübte sich, es erschienen darin gelbliche Exsudatwolken, welche sich langsam auf den Boden der Vorderkammer niedersenkten und schliesslich verlor auch

die Hornhaut durch ein sie durchsetzendes Exsudat ihre Durchsichtigkeit. Dieses zweite Recidiv gewann hiernach ein so drohendes Aussehen, dass die Befürchtung nahe gelegt wurde, die Augen würden durch progrediente Tuberkulose zu Grunde gerichtet werden. Aber entgegen dieser Befürchtung schien auch dieses zweite tuberkulöse Recidiv wiederum zum Rückgange einzulenken: Die sichtbar gewesenen Knötchen in der Iris schrumpften mehr und mehr zusammen und verschwanden schliesslich, die Iris wurde wieder blass und glatt, das Vorderkammerwasser klar, die Exsudatlager am Boden desselben klumpten sich mehr zusammen und verringerten sich weiterhin sichtlich, die Hornhaut fing an, sich aufzuhellen. Aber von einer derartigen Restitutio ad integrum, wie nach dem ersten Recidiv, war nach diesem zweiten Rückfälligwerden des tuberkulösen Processes doch nicht die Rede. Die Pupille blieb verzerrt und mit der vorderen Linsenkapsel verlöthet, die Exsudatballen in der Vorderkammer persistirten zu einem beträchtlichen Theile und ihren normalen Glanz und ihre volle Durchsichtigkeit erhielt die Hornhaut nicht zurück. Ja es machte sich im weiteren Verlaufe an beiden Augen bei der Palpation ein ominöses Symptom, nämlich eine Abnahme der normalen Spannung (Herabsetzung des intraocularen Drucks) bemerklich, welches auf den Eintritt einer Verflüssigung des Glaskörpers schliessen liess. Trotz dieser entschiedenen und bis zum Tode des Thieres anhaltenden Verschlechterung des Zustandes der Augen blieb das Allgemeinbefinden des Thieres noch auf längere Zeit hin anscheinend ein ungestörtes. Erst im März 1893, also $2^1/_4$ Jahr nach der Impfung, theilte mir der Diener mit, dass das Thier seit einiger Zeit weniger gut fresse und auch nicht mehr so munter sei, als früher. Als ich das Thier besichtigte, fiel mir eine gewisse Abmagerung desselben auf, welche Wahrnehmung durch die Waage bestätigt wurde. Von da ab machte sich ein fortschreitender Gewichtsverlust geltend, während der Augenbefund sich nicht wesentlich veränderte; wenigstens war ein Auftreten neuer Knötchen, ein Ausbruch neuer Exsudationserscheinungen nicht wahrzunehmen. Gegen Ende seines Lebens war das Thier sehr bedeutend abgemagert — es hatte fast die Hälfte seines ursprünglichen Gewichtes verloren — eine mässige schleimigeitrige Koryza kam noch zuletzt hinzu, welche mit auffälliger Erschwerung der Athmung Hand in Hand ging. In den letzten Tagen seines Lebens frass das Thier fast nichts mehr und am 5. Juni 1893 wurde es todt in seinem Stalle liegend gefunden.

Die von mir genau vorgenommene Obduction ergab folgenden Befund:

An den auricularen, submentalen, jugularen, mediastinalen und

bronchialen Lymphdrüsen waren makroskopisch deutliche tuberkulöse (käsige) Veränderungen nicht zu constatiren. Doch waren einige dieser Drüsen etwas grösser und derber, als unter normalen Verhältnissen.

In Larynx, Trachea und grösseren Bronchien fand sich eine mässige Menge schleimig-eitrigen Secretes mit geringer Röthung und Schwellung der Schleimhaut.

Die Lungen liessen eine grössere Zahl etwa stecknadelkopfgrosser flacher, mehr länglicher als runder, weissgelblicher, ziemlich weich anzufühlender Heerdchen erkennen; ausser diesen, von gewöhnlichen miliaren Tuberkeln etwas abweichenden Producten zeigten sich in beiden Lungen eine Anzahl grösserer (linsen- bis erbsengrosser) käsiger Knoten mit centraler breiiger Erweichung, welche ganz und gar jenen, gleichfalls atypischen, grösseren tuberkulösen Heerden glichen, wie sie Troje und Tangl vielfach bei ihren, der Impfung mit durch Jodoform abgeschwächten Tuberbacillen unterworfenen Thieren gefunden hatten[1]. Es darf hier wohl daran erinnert werden, dass mit diesem Material, der Substanz eines solchen Impfknotens nämlich, das hier in Rede stehende Thier geimpft worden war.

In den übrigen Organen konnten trotz genauesten Suchens keine Tuberkel oder tuberkelähnlichen Producte entdeckt werden. Alle Organe waren sehr blutarm, die Milz und Leber ausgesprochen atrophisch, letztere von gelblicher, lehmiger Parenchymfarbe.

Die mikroskopische Untersuchung der in geeigneter Weise hierzu vorbereiteten Organe und Organtheile richtete sich zunächst sehr eingehend auf die dem gestorbenen Thiere exstirpirten Augäpfel, insbesondere natürlich darauf, ob etwa darin noch etwas von den specifischen Merkmalen des tuberkulösen Processes, sei es charakteristisch structurirter Knötchen oder verkäster Tuberkelmasse, oder vor allem der specifischen Erreger des Processes, der Tuberkelbacillen, nachzuweisen wäre. In den äusserlich sichtbaren (vorderen) Theilen der Iris wurde nichts von alledem trotz genauester Untersuchung gefunden. An Stelle des einstigen primären Infectionsheerdes an dem Inoculationsorte war nichts zu sehen, als eine vordere Synechie der Iris, eine narbige Verwachsung derselben mit der Hornhautnarbe im Bereiche der einstigen Schnittwunde — reinstes Narbengewebe ohne eine Spur von Resten tuberkulösen Gewebes oder von Tuberkelbacillen.

---

[1]) Cf. Troje und Tangl, Ueber die antituberkulose Wirkung des Jodoforms etc. — diese ‚Arbeiten', Heft 1, p. 117.

Ganz ebenso negativ verhielten sich die vielfach auf den Schnitten erscheinenden kleinen Narbeninseln im Irisgewebe, welche die Stellen bezeichneten, wo früher Tuberkelknötchen gesessen und zum Schwund gekommen waren. Dagegen fanden sich in den hintersten Schichten der Iris, im Corpus ciliare und zahlreich namentlich in der Chorioidea typische Riesenzelltuberkel von jugendfrischem Aussehen mit spärlichen, aber eleganten, schön färbbaren Tuberkelbacillen. Daneben zeigte sich in beiden Augen eine diffuse zellig-fibrinöse Choriocyklitis mit massigem Exsudat, welche zur Ablösung der Retina und Verflüssigung des Glaskörpers geführt hatte. In dem Exsudate wurde, wie zu erwarten war, vergeblich auf Tuberkelbacillen gefahndet; es mag aber erwähnt sein, dass nach Carbol-Methylenblaufärbung kleine bacillenähnliche Stäbchen darin zum Vorschein kamen, deren Mikroorganismennatur jedoch in Zweifel gelassen werden muss, da die Formen nicht typisch genug waren und etwaige Züchtungsversuche selbstverständlich nicht mehr angestellt werden konnten. Der Vollständigkeit halber sei hinzugefügt, dass auch in den Exsudatresten in der vorderen Augenkammer, welche sich mikroskopisch als zu undefinirbarem Detritus zerfallene Massen erwiesen, nach Tuberkelbacillen gesucht wurde — wie vorauszusehen war, gleichfalls ohne positives Resultat.

Was nun die mikroskopische Untersuchung der ausgeschnittenen Lymphdrüsen der diversen Regionen betrifft, so konnte in diesen nichts von Tuberkulose oder Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Nicht einmal deutliche histologische Spuren abgelaufener Tuberkulose gelang es, zu finden. Da angesichts der vorhandenen metastatischen Lungentuberkulose eine Stationirung des tuberkulösen Processes in den zwischengelegenen Lymphdrüsen unbedingt anzunehmen ist, so muss aus diesem negativen Befunde geschlossen werden, dass entweder die tuberkulösen Lymphdrüsen-Metastasen bis zur histologischen Unkenntlichkeit abgeheilt, oder, was weit wahrscheinlicher ist, dass die vermuthlich sehr kleine, auf eine einzelne oder einige wenige der zahlreichen interponirten Lymphdrüsen beschränkte tuberkulöse Metastase der Untersuchung entging.

Ganz positiv fiel dagegen wiederum das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung der Heerde in den Lungen aus. Zunächst liessen die kleinen, mehr strich- und fleckartigen als knötchenförmigen Heerde Tuberkelbacillen, wenn auch sparsam, so doch mit Sicherheit erkennen und da auch die charakteristischen histologischen Kriterien der Tuberkulose nicht fehlten, indem die Heerdchen grösstentheils aus

grossen epithelioiden, meist intraalveolär gelagerten Elementen mit Riesenzellen und deutlicher Verkäsung im Centrum bestanden, so wird die tuberkulöse Natur derselben nicht fraglich sein können. Ebensowenig konnte über die tuberkulöse Natur der grösseren gelben Knoten in den Lungen unseres Thieres ein Zweifel obwalten, — denn dieselben enthielten, namentlich an der Grenze der noch wohlerhaltenen peripheren Zonen gegen die abgestorbenen Centren, ganz massenhafte intensiv färbbare und wohlgeformte, demgemäss höchst wahrscheinlich auch noch lebensfähige und virulente Tuberkelbacillen! Histologisch setzten sich diese grösseren Tuberkelknoten ebenso wie die kleineren Knötchen grösstentheils aus ein- und mehrkernigen epithelioiden Elementen zusammen, die nach dem Centrum hin einem Zerfall in kleinste Bröckel entgegengingen. Eigentliche Riesenzellen fehlten dagegen hier vollständig. Diese bacillären Knoten hatten also die histologische Structur des Epithelioidzellentuberkels, und unterschieden sich insofern von den metastatischen Tuberkeln der anderen unserer, mit Tuberkulin behandelten Kaninchen, die sämmtlich im Structurgewande riesenzellenfreier Lymphoidzellentuberkel erschienen; sie glichen aber wiederum diesen Tuberkelheerden insofern, als sie der Riesenzellen entbehrten und ungemein bacillenreich waren, während die metastatischen Tuberkel aller unserer nichttuberkulinisirten Controlthiere, speciell auch die des zu dem hier in Rede stehenden Thiere gehörigen Controlthieres (cf. p. 94, Anmerkung), reichliche resp. massenhafte Riesenzellen bei mässigem, resp. spärlichem Bacillengehalt aufwiesen. Die Erklärung für dieses theilweise exceptionelle Verhalten dürfte wohl durch den ausserordentlich protrahirten Verlauf des vorliegenden Tuberkulosefalles gegeben sein, welcher es mit sich brachte, dass die Entwicklung der metastatischen Lungentuberkel hier nur theilweise, nämlich nur in den früheren Entwicklungsstadien, von der Tuberkulinwirkung beeinflusst wurde, später jedoch, in der langen Zeit, die zwischen dem Aussetzen des Tuberkulins und dem Tode des Thieres verfloss, mehr ihrem, durch den eigenthümlichen Charakter der inficirenden Bacillen gegebenen, natürlichen Gange folgen konnte. Hierfür spricht auch, dass die offenbar erst gegen Ende der Lebenszeit des Thieres entstandenen miliaren und submiliaren Lungenknötchen fast ganz den Lungentuberkeln seines unbehandelten Contolthieres — bacillenarme, grosszellige, riesenzellhaltige miliare Tuberkelformen — glichen.

Die voranstehend in extenso mitgetheilte Geschichte unseres „Tuberkulin-Thieres“ (und seines Controlthieres) ist für die Beurtheilung der ganzen Frage der „Tuberkulin-Heilungen“ sehr lehrreich und sie liefert zugleich so überzeugende Beweise für meine Lehre von der

„Latenzfähigkeit“ der Tuberkulose [1], dass, wäre diese Lehre nach den der menschlichen Pathologie entnommenen Argumenten noch in Zweifel zu ziehen gewesen, sie nach diesen von der experimentellen Pathologie erbrachten Beobachtungsthatsachen als unbestreitbar anerkannt werden müsste. Die Augen unseres Tuberkulinthieres schienen von ihrem tuberkulösen Infect geheilt, absolut geheilt, und doch waren sie nicht definitiv geheilt, wie das zweimalige tuberkulöse Recidiv, deren letztes in einen unheilbaren Verfall der Augäpfel überführte, zeigte. Es lassen sich diese, nach so langen symptomlosen Intervallen ausbrechenden Recidive, nach dem ganzen Thatsachenbestande unseres Falles, nicht wohl anders erklären, als durch die Annahme, dass einzelne der, durch das Mittel ja direct nicht angegriffenen Tuberkelparasiten, den, die Heilung des vorangehenden Infects vermittelnden spontanen Untergang ihrer Genossen überdauert hatten, um nach einem Ruhestadium in der Entwicklung zu neuen Bacillennestern heranzuwachsen und dadurch neue Tuberkeleruptionen ins Dasein zu rufen. Man könnte freilich hiergegen einwenden, dass der directe Nachweis der, die schwindenden Tuberkelbildungen überlebenden Parasitenkeime im vorliegenden Falle ebensowenig gelungen sei, wie in den von mir analog gedeuteten Fällen von recidivirender Tuberkulose beim Menschen, unsere Auffassung mithin hier wie dort Hypothese bleibe, welcher die Möglichkeit einer Reïnfection, durch secundären, tertiären etc. Import neuer Bacillen von anderer Stelle her an den Ort der ersten Tuberkellocalisationen (z. B. durch hämatogene Metastase), als nicht abweisliche Annahme gegenüberzustellen sei. Auf diesen Einwand wäre jedoch zu erwidern, dass gerade in dem vorliegenden Falle mit so gut wie absoluter Sicherheit die Möglichkeit einer neuen tuberkulösen Infection des Auges von der Hand gewiesen werden kann. Eine neue äussere Infection mit Tuberkelbacillen ist undenkbar, weil die Augäpfel vollständig geschlossen, die alten Wunden längst fest vernarbt waren, als die Recidive ausbrachen, durch die unversehrten resp. fest vernarbten äusseren Augenhäute hindurch (scl. ohne zuvorigen tuberkulösen Infect dieser Häute) ein Eindringen von Tuberkelbacillen von aussen her aber nicht stattfinden kann, und was dann die etwaige Möglichkeit einer neuen Einschleppung von Tuberkelbacillen von innen her (mit dem Blutstrom) anlangt, so ist auch diese Eventualität für unseren Fall ganz und

[1]) Cf. P. Baumgarten, Ueber latente Tuberkulose. v. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge No. 218, Leipzig 1882.

gar in Abrede zu stellen, weil dieselbe überhaupt nur in Betracht kommen könnte bei einer allgemeinen tuberkulösen Blutinfection, beim Vorhandensein einer generalisirten Miliartuberkulose, eine Ausbreitungsform der Krankheit, die durch den Obductions- und mikroskopischen Befund absolut in unserem Falle ausgeschlossen ist, welchem Argumente ich noch hinzufügen möchte, dass ich überhaupt niemals, selbst nicht bei in- und extensivster allgemeiner Miliartuberkulose meiner Versuchsthiere, metastatische Tuberkeleruptionen in der Iris derselben habe auftreten sehen. Sonach ist gar keine andere Entstehungsweise der Tuberkelneubildungen in der Iris unserer beiden Versuchsthiere — des Tuberkulinthieres und seines Controlthieres — nach dem Verschwinden der erst- resp. zweitmaligen Eruptionen anzunehmen möglich, als die, welche wir oben statuirt haben, dass dieselben nämlich durch überlebende Exemplare aus der Zahl der, die jeweiligen Tuberkel-Eruptionsperioden durch ihre fortschreitende Entwicklung hervorrufenden und durch ihre Involution beendigenden Bacillengenerationen provocirt wurden. Vielleicht würden sich diese mit unbedingter Sicherheit zu präsumirenden „latenten“ Tuberkelparasitenkeime auch direct haben nachweisen lassen, wenn die Augen in dem Intervall zwischen zwei Eruptionsperioden (in der Latenzperiode) mikroskopisch untersucht worden wären; dies nicht gethan zu haben, kann uns selbstverständlich nicht zum Vorwurf gemacht werden, da das Auftreten dieser tuberkulösen Recidive in den Augen unserer Versuchsthiere natürlich nicht bestimmt vorauszusehen war und man also eine Untersuchung so zu sagen ins Blaue hinein riskirt hätte. In diesem ganz vereinzelt dastehenden merkwürdigen Falle von anscheinender „Tuberkulin-Heilung“ kam es gewiss vor allem darauf an, den Verlauf klinisch-makroskopisch bis an das natürliche Ende zu verfolgen. Als uns die Augen durch den Tod der Thiere zur mikroskopischen Untersuchung zugänglich wurden, war bei dem einen (dem Controlthier) das erste Recidiv noch manifest, bei dem anderen das zweite Recidiv nur scheinbar abgelaufen, indem zwar die oberflächlich gelegenen Tuberkel der Iris rückgängig geworden waren, in der Tiefe der Membran aber, sowie im Corpus ciliare und in der Chorioidea solche noch fortbestanden resp. neu aufgetreten waren, die Tuberkelbacillen hier also nicht „latent“, sondern in voller neuerwachter Thätigkeit begriffen sich uns zeigten. Gesetzt aber auch, unsere Untersuchung wäre in ein Stadium der „Latenz“ der Keime hineingefallen, so hätten letztere deshalb nicht nothwendig gefunden werden müssen; denn es bedarf für den Sachkundigen keiner besonderen Hervorhebung, wie ausserordentlich schwierig es ist, vereinzelte in ge-

sunden, d. h. noch nicht tuberkulös veränderten Geweben versteckte Bacillen zu entdecken, wozu noch kommt, dass es sehr wohl erlaubt ist, sich die latenten Tuberkelparasitenkeime in der Sporenform zu denken, auf deren directen morphologischen Nachweis wir z. Z. ja bei den Tuberkelbacillen verzichten müssen.

Die Thatsache also steht fest, dass es in den Augen unserer Thiere zu echten Recidiven des tuberkulösen Local-Processes kam und zwar bei dem Tuberkulinthier zu einem zweimaligen Recidiv mit Latenzperioden von der Dauer von drei Vierteln, resp. eines ganzen Jahres. Das ist also zufällig gerade die, oder noch mehr als die Zeit, die der menschliche Embryo bis zu seiner Reife in utero verharrt und man wird sich daher jetzt nicht mehr gegen die Vorstellung sträuben können, dass congenital übertragene Tuberkelbacillen keine manifeste Tuberkulose des ausgetragenen Fötus hervorzurufen brauchen, wie nunmehr wohl auch, nachdem eine $^3/_4$ bis 1jährige Latenz von Bacillenkeimen positiv erwiesen ist, die Annahme keinen Anstoss mehr erregen dürfte, dass unter Umständen diese eigentliche Latenz, d. h. derjenige Zustand der Bacillen, in welchem sie durch ihr Vorhandensein in den Geweben keinerlei makroskopisch-klinisch erkennbare Störung in denselben hervorrufen, noch längere Zeit in Anspruch nehmen dürfte. Bei Beurtheilung und allgemeinerer Verwerthung der am Auge beobachteten Erscheinungen wird aber noch der Umstand zu berücksichtigen sein, dass die tuberkulöse Erkrankung nur selten so, wie es am Auge, speciell an den vorderen Theilen desselben, der Fall ist, zugleich mit ihrer makroskopisch-anatomischen Manifestation auch klinisch manifest wird; wie lange Zeiträume mögen vielmehr bei vielen chronisch-tuberkulösen Erkrankungen innerer Organe verstreichen, ehe dieselben — wenn sie überhaupt manifest werden und nicht latent bleiben resp. heilen — der klinischen Diagnose zugänglich werden?

Ziehen wir nun schliesslich noch aus der vorliegenden Beobachtung das Facit für die Frage nach dem Heilwerth des Tuberkulins, so ergiebt sich, dass das einzige Thier aus der grossen Reihe der, theils von mir selbst, theils unter meinen Augen von den Herren Dr. Gramatschikoff, Dr. Roloff und Dr. Czaplewski angestellten bezüglichen Versuche, bei welchem anscheinend ein Heilerfolg des Tuberkulins zu constatiren war, schliesslich doch in Folge der Impfung mit dem tuberkulösen Virus, resp. durch die Folgen dieser Impfung plus denen der Tuberkulinbehandlung, sein Augenlicht verloren und ums Leben gekommen ist. Dass das Augenleiden, welches zuletzt die brechenden Medien trübte und den Glaskörper verflüssigen machte, trotz

des Schwindens der oberflächlich aufgeschossenen Eruptionen in der Iris, noch direct tuberkulöser Natur war, hat die mikroskopische Untersuchung der Augäpfel über jeden Zweifel festgestellt. Und wenn die Lungentuberkulose des Thieres nicht so stark ausgebildet war, um durch sie allein den Tod des Thieres erklären zu lassen, man vielmehr wird annehmen müssen, dass die in der allgemeinen Anämie, in der Atrophie der parenchymatösen Organe, namentlich der Milz und Leber, anatomisch zum Ausdruck kommende allgemeine Cachexie wesentlich mit zu dem Exitus letalis beigetragen, so werden wir doch gewiss nicht fehl gehen, wenn wir diesen Zustand allgemeiner Consumption des Thieres als Folgen seiner Tuberkulose, zwar weniger der Tuberkelbildung selbst, als vielmehr der gegen dieselbe eingeleiteten Behandlung mittels Tuberkulins zuschreiben, da fast alle längere Zeit mit grossen Dosen von Tuberkulin behandelte Kaninchen unserer Versuchsreihen schliesslich marastisch wurden, und die nämliche, auch bei unserem hier in Rede stehenden Thiere vorgefundene Anämie und Atrophie der Organe, speciell der Leber und Milz, darboten[1]. Wichtig ist die nachgewiesene Lungentuberkulose aber vor allem insofern, als sie zeigt, dass der tuberkulöse Process trotz seiner an der Infectionspforte sich kundgebenden Heilungstendenz seine Neigung zur Verallgemeinerung, zur Metastasenbildung keineswegs aufgegeben, sondern in dem für letztere am meisten disponirten Organe, den Lungen, ergiebige Wurzeln geschlagen hatte. Und zwar beweist der massenhafte Gehalt an Tuberkelbacillen, welchen die grösseren Lungentuberkel des Thieres aufwiesen, und welcher dieselben als maligne Tuberkelformen erachten lässt, nach den oben (p. 99) gegebenen Auseinandersetzungen, dass die Lungenmetastase bereits zur Zeit der Tuberkulinbehandlung angelegt wurde. Sonach war also auch in diesem Falle das Tuberkulin-Thier hinsichtlich der Lungentuberkulose schlechter gestellt, als sein Controlthier, welches nur mehr „gutartige“ Tuberkelformen (kleine, harte, bacillenarme, riesenzellreiche Knötchen) in seiner Lunge beherbergte.

Das Endresultat lautet also dahin, dass kein einziges Thier aus allen meinen zahlreichen Versuchsserien, selbst nicht aus der Reihe der mit dem relativ schwächsten Impfstoffe inficirten Thiere, durch die

---

[1]) Cf. hierüber die Abhandlungen von Dr. Gramatschikoff: Ueber einige physiologische Wirkungen des Koch'schen Tuberkulins (diese ‚Arbeiten‘ Heft 2 p. 287, sowie: Ueber die Wirkung des Koch'schen Mittels auf tuberkulöse Kaninchen (ibidem Heft 3 p. 343).

Tuberkulinbehandlung von seiner Tuberkulose wirklich befreit worden ist, dass bei keinem einzigen die inficirten Augen durch die genannte Behandlung gerettet, als Sehorgane erhalten geblieben sind, dass vielmehr, soweit sich überhaupt ein Einfluss der Tuberkulinbehandlung auf das Schicksal der Impftuberkulose sicher feststellen liess, derselbe im Ganzen nur als ein ungünstiger bezeichnet werden konnte, in welchem Schlussresultate ja die voranstehend mitgetheilten, umfassenden Untersuchungen der Herren Dr. Czaplewski und Dr. Roloff ganz und gar mit den meinigen übereinkommen.

Ueber die Desinfection inficirter Hände und die Frage der Nothwendigkeit der geburtshilflichen Abstinenz.

Von

Dr. med. Friedrich Henke,
Assistenzarzt am pathologischen Institute zu Tübingen.

Es muss auffallend erscheinen, dass über eine Frage, die doch von so hervorragend actuellem Interesse nicht nur für den klinischen Unterricht auf der Hochschule, sondern ebenso für den Arzt in der Praxis ist, fast noch keine exacten Untersuchungen vorliegen, über die Frage nämlich, ob die Anschauung wirklich eine wissenschaftliche Begründung hat, dass die Berührung mit infectiösem Material den Arzt, resp. den Mediciner in klinischen Semestern, auf Stunden, ja auf Tage für jede operative Thätigkeit, speciell für die Beschäftigung mit Geburtshilfe, untauglich macht, oder mit anderen Worten, ob es richtig ist, dass eine gründliche Desinfection der Hände — auf diese kommt es ja an — nach dem Contact mit infectiösen Stoffen vor dem Ablauf einer bestimmten Zeit nicht möglich ist. Es ist ja bekannt, dass die Geburtshelfer gegenüber den Chirurgen, die doch, in ähnlicher Lage, gleichfalls Veranlassung zu ähnlichen Vorsichtsmaassregeln hätten, von jeher zu dieser Frage sehr ausgesprochen Stellung genommen haben, indem sie in ihren Kliniken bekannt machen, dass vor dem Ablauf von so und so viel mal 12 Stunden nach geschehener Berührung mit septischen Stoffen, Leichenmaterial etc. eine innere Untersuchung nicht vorgenommen werden darf. Die geforderte Abstinenzzeit schwankt an den einzelnen deutschen Kliniken je nach dem Standpunkt ihrer Leiter zwischen 24 und 48 Stunden — Zweifel in Leipzig[1] schreibt sogar 4 Tage Enthaltsamkeit vor. Ein besonderes Bedenken besteht bei den Gynäkologen vor allem, was Leichen, Fäulniss, Anatomie heisst, während der Besuch der Kliniken, wo doch von dem lebenden Kranken-Material mindestens dieselbe Gefahr droht, wie in den anatomischen und pathologischen Instituten von dem todten Leichen-

material, gern gestattet wird. Wie ich aus der Forster'schen[2] Abhandlung ersehe, wurde in früheren Jahren consequenterweise das Abstinenzgebot auch auf sämmtliche Kliniken ausgedehnt für alle Mediciner, die in Amsterdam an den praktischen Kursen an der Entbindungsanstalt Theil nahmen. Es mag die Furcht gerade vor dem Material der normalen und pathologischen Anatomien seinen erklärlichen Grund darin finden, dass die bahnbrechende Entdeckung von Semmelweiss sich an Erfahrungen aus dem Sectionssaal knüpft. Seine Maassnahmen bestanden aber, soweit ich eruiren konnte, einzig und allein in der Einführung einer schneidigen Antisepsis und Reinlichkeit; für die Annahme, dass er von seinen Assistenten und Schülern eine Abstinenzzeit nach Berührung mit septischen Stoffen verlangt hätte, dafür habe ich keinen Anhaltspunkt finden können. — Aber darüber dürfte doch wohl kein Zweifel bestehen, dass die Eröffnung eines gemeinen Furunkels, wo die Staphylokokken fast in Reincultur sitzen, eine ebenso gefährliche oder eigentlich gefährlichere Infectionsquelle darstellt, als die Section einer recht fauligen Leiche. Wollten also die geburtshilflichen Vorschriften consequent sein, so müssten sie auch nach der Eröffnung eines Furunkels ebenfalls eine ein- oder mehrtägige Abstinenz verlangen.

Die Gynäkologen gehen also von der Anschauung aus, Berührung mit infectiösem, speciell Sections-Material erschwert eine gründliche Desinfection der Hände in hohem Grade und am besten wird diese Schwierigkeit gehoben durch ein ein- oder mehrtägiges Fernbleiben von jeder geburtshilflichen Verrichtung nach derartiger Hantierung. Wie einschneidend solche Vorstellungen auf den klinischen Unterricht, wie auf die Thätigkeit des praktischen Arztes einwirken, liegt auf der Hand. Dem klinischen Mediciner wird es auf diese Weise überaus erschwert, speciell in den späteren Semestern, neben der Geburtshilfe überhaupt noch pathologische Anatomie zu treiben, ja sogar nur den klinischen Sectionen anzuwohnen. Denn wenn er bei einer Section war, so ist er, auch im Fall, dass er mit Leichentheilen gar nicht in Berührung gekommen ist, auf die nächsten 24 oder mehr Stunden für seine nöthigen geburtshilflichen Studien kaltgestellt. Und vollends der praktische Arzt! Wie schwer muss es dem werden, wenn er als gewissenhafter Anhänger der Anschauungen, die ihm auf der Hochschule gelehrt worden sind, in seiner Praxis an diesen Vorschriften festhalten will. Entweder darf er gar keine Sectionen machen, keine exstirpirte Geschwulst etc. untersuchen, keine bacteriologische Untersuchung anstellen, was doch kaum als ein Fortschritt zu bezeichnen wäre, oder aber er muss alle Augenblicke, wenn er seine 24 oder

48 Stunden Abstinenz noch nicht absolvirt hat, einen Collegen bitten, seine geburtshilfliche Praxis für diese Zeit zu übernehmen. Dem auf sich allein angewiesenen Landarzt bleibt natürlich gar nichts anderes übrig, als entweder den academischen Vorschriften der Abstinenz zuwider zu handeln oder alle wissenschaftlichen Untersuchungen aufzugeben. — Viel schwieriger noch würde sich die Lage des praktischen Arztes gestalten, wenn in consequenter Durchführung dieser Grundsätze der Arzt auch 24 Stunden warten müsste, nachdem er einen Furunkel oder einen Abscess aufgeschnitten hat. Das würde schliesslich dahin führen, dass etwa nur Specialisten Geburtshilfe treiben dürften, die nie mit septischen Stoffen in Berührung kämen, aber so eingreifend diese Forderung für die Ausübung des ärztlichen Berufs sein würde, sie müsste gestellt werden, wenn es wirklich einwandsfrei erwiesen wäre, dass nur bei Durchführung dieser strengen Grundsätze und dann stets eine absolute Garantie gegen das Auftreten des mörderischen Kindbettfiebers gegeben wäre. Aber wie steht es nun mit der ganzen Sache? Ist es wirklich so sicher ausgemacht, dass eine Desinfection der Hände nach kürzlich vorausgegangener Berührung mit septischen Stoffen so viel schwerer ist, als die Desinfection nicht derartig contaminirter Hände und gewährt vor allem dann die befohlene Carenzzeit wirklich eine Garantie für eine spätere sichere Desinfection? Worauf stützt sich denn diese Annahme? Die Antwort hierauf kann nur lauten: Wesentlich auf frühere Anschauungen über Infection und Desinfection, welche, wie ich später zu zeigen gedenke, durch die bacteriologischen Forschungsresultate grösstentheils hinfällig gemacht worden sind. Directe, mit den modernen Prüfungsmethoden angestellte Versuche, welche die erwähnte Annahme festzulegen im Stande gewesen wären, existiren, meines Wissens, nicht.

Eine sichere Beantwortung der Frage nach der Nothwendigkeit der geburshilflichen Abstinenz musste zu geben sein durch den directen Vergleich der Desinficirbarkeit absichtlich inficirter Hände einerseits, und normaler, d. h. der gewöhnlichen, nicht wissentlich inficirten Tageshände andererseits. Der hierbei einzuschlagende Weg war ein einfacher, gegebener, indem er sich mit einigen Modificationen anzulehnen hatte an die früheren Arbeiten über Händedesinfection, auf die ich zunächst kurz einzugehen habe.

Die ersten Versuche über die beste Desinfection der am schwersten steril zu machenden Instrumente, der Hände des Arztes selbst, nach streng bacteriologischen Kriterien, sind angestellt von Gärtner und Plagge[3], dann besonders von Kümmell[4] in Hamburg und Forster[5] in Amsterdam. — Die beiden ersteren Untersucher arrangirten ihre

Versuche in der Art, dass sie Kaninchen den behaarten Rücken mit Reinculturen einrieben, dieselben einige Zeit antrocknen liessen, und dann eine Desinfection, resp. Waschung von bestimmter Dauer und mit verschiedenen Antisepticis folgen liessen. Es wurden weiter die betreffenden Haarbüschel unter aseptischen Cautelen abgeschnitten, auf Nährsubstrat gebracht und das eventuelle Auskeimen von Colonien beobachtet. Ihre sehr günstigen Resultate — man sollte doch denken, Haare wären gerade sehr schwer zu desinficiren — sind jedenfalls mit daraus zu erklären, dass immer mit strömenden Flüssigkeiten gearbeitet wurde. 20 Secunden lange Einwirkung 3procentiger Carbolsäure sollte auf diese Weise zu einer völligen Desinfection genügen. Gelänge es ebenso rasch und einfach, die Hände sicher steril zu machen, dann wäre die Frage sehr einfach gelöst. Aber leider liegen die Verhältnisse an den menschlichen Händen doch nicht so günstig, wie an der wenn auch stark behaarten Rückenhaut des Kaninchens. Mit ihren zahlreichen Falten und Rinnen geben die Hände für das Haften von Keimen einen weit günstigeren Boden ab und namentlich sind die Umgebung der Nägel, die Nagelfuge und der Unternagelraum sehr gesicherte Schlupfwinkel für Bacterienansiedlungen. Dies zeigen die Versuche, die Kümmell und Forster etwa gleichzeitig, aber unabhängig von einander, an ihren Händen selbst ausgeführt haben aufs unzweideutigste: die Hände wirklich steril zu bekommen, ist danach keine so leichte und einfache Sache! Die genannten Forscher stellten ihre Untersuchungen in der Weise an, dass sie ihre Hände nach der gewöhnlichen Tagesbeschäftigung oder auch nach Sectionen, Krankenuntersuchungen u. s. w., nach den verschiedenen gebräuchlichen Methoden desinficirten, sie in ein Nährmedium eintauchten oder eindrückten und aus dem Sterilbleiben, resp. der Zahl der aufgegangenen Keime, Schlüsse auf die Sicherheit der einzelnen von ihnen angewandten Verfahren zogen. Beide Forscher kamen danach zu dem Ergebniss, dass die meisten gebräuchlichen Methoden und verwendeten Desinficientien zu einer Sterilisirung der Hände nicht ausreichen. Es fand aber dennoch jeder der beiden Forscher schliesslich eine sichere Desinfection, der eine in der Verwendung von Sublimat, der andere von 5procentiger Carbolsäure, natürlich nach vorausgegangener gründlicher Waschung mit Bürste und Seife. Bei der Beurtheilung der Sicherheit ihrer Methoden ist aber in Betracht zu ziehen, dass beide mit erstarrter Nährgelatine arbeiteten, die weder für die Ansichnahme der an den Händen befindlichen Bacterien, noch für die Entwicklung der aufgenommenen Keime als ein besonders günstiges Mittel angesehen werden kann. Und weiterhin war

eine Entwicklungshemmung der eingebrachten Keime im Sinne der bekannten Geppert'schen Untersuchungen nicht ausgeschlossen, indem Kümmell die Finger noch mit dem Desinficiens befeuchtet in die Gelatine eingrub, Forster sie allerdings eine Zeit lang vorher in sterile Tücher einhüllte, wodurch aber doch auch nicht genügend für Entfernung des angewandten Desinficiens gesorgt wurde. — In seiner 2. Publication hat dann Kümmell[6] seine Versuche noch einmal aufgenommen, hauptsächlich veranlasst durch die den seinigen widersprechenden Resultate von Forster. In dieser Abhandlung taucht der erste und seither, so viel mir bekannt ist, nicht wiederholte Versuch auf, die Desinfectionsmöglichkeit normaler und inficirter Hände durch parallele Versuchsreihen direct zu vergleichen. Er giebt nach derselben Methode, wie früher, die Desinfectionsresultate seiner Hände nach den laufenden Verrichtungen des Tages und stellt dann daneben eine Reihe von Versuchen, in denen er die Hände vor der Desinfection durch Sectionen etc. inficirt hat. Kümmell kommt am Schlusse zu dem Resultat, dass zur Desinfection normaler Hände eine gründliche Waschung mit Seife und Bürste, mit folgendem Abreiben mit Thymollösung, 3procentigem Carbolwasser oder Sublimat 1 ‰ genüge, dass dagegen zur vollständigen Desinfection inficirter Hände eine 5 Min. lange Waschung und Bürstung und nachträgliches Abbürsten auf 2 Min. mit Chlorwasser oder 5procentiger Carbolsäure erforderlich sei. Danach wäre also nach Kümmell's Meinung die inficirte Hand schwerer keimfrei zu machen, als die gewöhnliche, sofern er hierfür mehr Zeit für die Waschung und längeres Verweilen in den antiseptischen Lösungen verlangt. Es fragt sich jedoch, ob die Schlüsse, die K. aus seinen Versuchen zieht, als stringent erachtet werden können. Ich vermag dies nicht zuzugestehen. Was K. giebt, das sind absolut keine vergleichbaren Reihen, keine unter gleichen Bedingungen erhaltenen Resultate. Die normalen Hände desinficirt K. mit Sublimat 1:1000, 3 und 5procentigem Carbol, 0,3procentiger Thymollösung, während er die inficirten Hände fast durchgehends mit Bor-Thymol-Salicyl oder antiseptischen Seifen behandelt, deren Wirksamkeit eine viel schwächere in desinficirender Beziehung ist, wie dies u. a. auch aus der später zu besprechenden Landsberg'schen Arbeit hervorgeht. Und in den 2 Versuchen (6. u. 7.), wo Kümmell ausnahmsweise dieselben stärkeren Desinficientien zur Händedesinfection verwendet, nimmt er einfach ohne Angabe jeden Grundes an, dass bei der inficirten Hand eine längere, präparatorische Waschung (5 Min.) und längeres Verweilen in den antiseptischen Flüssigkeiten nöthig sei, als bei der nicht absichtlich inficirten. Ob nicht auch mit 3 Min. Seifung

und blossem Abreiben mit Sublimat die Desinfection erreicht wird, ebenso gut wie bei der normalen Hand, hat er, wenigstens soweit sich aus der Arbeit ersehen lässt, gar nicht versucht. Es können demnach die Versuche Kümmell's nicht als Beweis dafür beigebracht werden, dass eine absichtliche resp. bewusste Inficirung der Hände deren Desinfection wirklich erschwert. Hervorheben möchte ich aber, dass auch Kümmell mit Hilfe seiner geforderten längeren Waschung und Desinfection dann aber auch eine absolute Desinfectionsmöglichkeit der durch Sectionen oder andere septische Stoffe inficirten Hände constatirt.

Einen bedeutenden Fortschritt in der Frage der Händedesinfection bezeichnet die ausführliche, am meisten bekannt gewordene Abhandlung von Fürbringer[7]. Dieser Forscher hat das Verdienst, mit besonderem Nachdruck auf die Gefährlichkeit des Raums zwischen der Unterseite des freien Nagelrandes und der Fingerbeere, des „subungalen Raums", hingewiesen zu haben, eine Stelle, die ja durch ihre geschützte Lage, ihre höhere Temperatur (Kunkel in Würzburg giebt als Durchschnittstemperatur 28 ° R. an), die meist nicht ganz fehlende Anwesenheit von Bacterien-Nährstoffen ein prädestinirter Schlupfwinkel für Bacterien aller Art sein muss. Fürbringer verlangte demnach von einer wirklichen Sterilisation der Hände, dass auch dieser Raum durchaus frei von Keimen sei und übertrug diese Forderung auf die Methodik seiner Versuche in der Art, dass er nach stattgehabter Desinfection den Unternagelraum mit Drahtstiften oder abgeschrägten Zündhölzern auskehrte und diesen Kehricht extra auf Nährgelatine aussäte. Er machte das in der Weise, dass er die Drahtstifte resp. Hölzchen mit Hilfe einer sterilen Pincette ganz in die Nährgelatine fallen liess. — Uebrigens hat auch Kümmell schon den Nagelschmutz mit verimpft, wie er an einer Stelle mittheilt, macht aber keine näheren Mittheilungen darüber. Directe Vergleichsversuche zwischen normalen und inficirten Händen hat nun allerdings auch Fürbringer nicht gemacht. Er berichtet nur, dass er seine Versuche zu allen Tageszeiten, nach jedweder Beschäftigung angestellt hat, einen Theil unmittelbar nach dem Hantieren mit Eiter und halbfaulen Organen. Aber hierbei ist ihm doch auch schon aufgefallen, was für unsere Frage interessant ist, nämlich dass „es ihm nie möglich gewesen ist, die von Kümmel betonte Erschwerung der Desinfection inficirter Hände gegenüber jener unter normalen Verhältnissen zu bestätigen". Fürbringer konnte mit Recht diese Schlüsse ziehen, er durfte vergleichen, da er bei der normalen und bei der inficirten Hand dieselbe, nämlich seine Alkohol-Sublimat-

Methode in Anwendung brachte. — Bekanntlich hat Fürbringer, dessen Methode ja sehr viele Anhänger gefunden hat und in vielen Kliniken die officielle Desinfectionsweise geworden ist, zwischen Waschung und Desinficiens den Alkohol eingeschaltet, um durch die Lösung der Hautfette dem Antisepticum eine unmittelbarere Einwirkung auf die Haut zu gestatten. Mit dieser seiner Methode hat er in 16 Versuchen 14mal sterile Gelatineplatten, wenn er in der oben angegebenen Weise verfuhr, bekommen. Gewiss ein sehr gutes Resultat. Nachprüfungen (Roux und Reynès[8], Landsberg, Boll, Preindlsberger) haben allerdings nicht ganz so glänzende Resultate erzielt.

Die wiederholt erwähnte Abhandlung von Landsberg[9] ist namentlich durch die Reichhaltigkeit der verschiedenen Antiseptica und Methoden, welche in Anwendung gezogen wurden, eine wesentliche Bereicherung der Literatur über unseren Gegenstand. L. hat im Ganzen noch schlechtere Resultate bezüglich der Leichtigkeit, die Hände vollständig steril zu machen, als die früheren Untersucher, gehabt, wenn er auch die Fürbringer'sche Alkohol-Methode als eine Verbesserung gegenüber denen ohne Alkohol anerkennen muss[10]. Landsberg giebt am Schluss seiner Arbeit die Möglichkeit einer ausreichenden Desinfection der Hände zu, empfiehlt aber bei der alten Methode einer gründlichen Waschung mit Seife und Bürste und nachfolgendem Sublimat zu bleiben. Die Erreichung der nötigen Uebung sei eine individuelle Sache, desshalb sei es nicht opportun, Desinfectionsvorschriften auf Minuten zu geben. In technischer Beziehung wäre noch zu erwähnen, dass sich L. zur Ausräumung des Unternagelraums eines Scalpells bediente, mit dem er die erstarrte Gelatine durchfurchte. — Von einschlägigen Untersuchungen ist weiterhin noch kurz an die Arbeiten von Boll[11] und Preindlsberger[12] zu erinnern. Der erstere Autor hat speciell die in der chirurgischen Klinik in Breslau von Mikulicz gebräuchliche Art der Desinfection auf ihren Werth nach bacteriologischen Kriterien geprüft. Die Methode von Mikulicz besteht in einer Waschung von 3 Min. (Kaliseife, Bürste) und Eintauchen der Hände zuerst in 3- bis 5procentige Carbollösung, dann Sublimat 1:1000, je für eine halbe Minute. Zum Schluss folgt ein Ausreiben der Nagelfalze mit 10procentiger Jodoformgaze, die in 5procentige Carbollösung getaucht ist. In seiner Versuchsanordnung ist Boll wieder Kümmell gefolgt und hat sich darauf beschränkt, Fingereindrücke anzulegen, das Aussäen des Inhalts des Unternagelraums hat er unterlassen. Ich kann das nicht für einen Fortschritt in der Versuchsmethode halten, die Fürbringer'sche Art des Verfahrens ist doch das feinere Reagens. — Statt sich mit Eiter oder Jauche

zu inficiren, wählt Boll hierzu Reinculturen, um gegen das die Resultate trübende Eindringen von Luftkeimen ganz gesichert zu sein; in der That ein nicht zu unterschätzender Vorzug. Namentlich aber ist es sein Verdienst, dass er, den Untersuchungen Geppert's[13] Rechnung tragend, auf die möglichst ausgiebige Entfernung des Desinficiens Gewicht gelegt und dementsprechend energisches Abspülen mit sterilem Wasser der Anwendung der Desinfectionsmittel folgen lässt, um jedes Mithineingelangen von dem Desinficiens in den Nährboden, jede dadurch bedingte Entwicklungshemmung der etwa in den Nährboden übertragenen Keime sicher auszuschliessen. In den 11 Versuchen, die Boll mit dem Mikulicz'schen Verfahren angestellt hat, hat er in allen Fällen sterile Platten, nach seiner Auffassung also völlige Sterilisation der Hände erzielt. Weglassung oder zeitliche Verkürzung der einzelnen Manipulationen oder Operiren nur mit einem Antisepticum, beeinträchtigte den Erfolg. Bei der Benutzung von Sublimat allein gingen noch mehrere Colonien von Staphylokokken, die zu der Inficirung der Hand verwendet waren, auf. Danach glaubt Verfasser seine günstigen Resultate besonders der Combination der verschiedenen Antiseptica und dem Ausreiben des Nagelfalzes zuschreiben zu sollen. Theoretisch ist die erstere Annahme nicht recht verständlich.* Das expresse Ausreiben der Nagelfalze aber ist jedenfalls eine gute Idee.

Die Preindlsberger'sche Abhandlung stellt in ihrem ersten Theil wesentlich nur eine botanische Excursion auf die Bacterien des Unternagelraums dar in der Art, wie Mittmann[14] sie schon unternommen und er hat zu den von diesem Autor aufgezählten 78 Arten noch 11 weitere hinzugefügt. Hinsichtlich dieses Capitels wollen wir nur den Befund registriren, dass P. auch pathogene Arten, zweimal Staphylokokken, einmal sogar den Streptokokkus pyogenes nachgewiesen hat. Im 2. Theil seiner Abhandlung hat P. Versuche mit den Methoden von Fürbringer und Boll-Mikulicz angestellt. Das Ergebniss fällt sehr entschieden zu Gunsten des Mikulicz'schen Desinfectionsverfahrens aus. Einzelne Colonien gehen zwar auch auf, die Verf. aber als zufällig auf die Platten niedergefallene Luftkeime auffasst. Uns interessiren hier besonders die Versuche über Desinfection der mit Reinculturen inficirten Hände, die wir mit Versuchen, die normale Hand zu

*) Ich erlaube mir, hier daran zu erinnern, dass schon vor Boll ein bekannter französischer Forscher, Lépine (cf. Jahresber. f. pathog. Mikroorg. Bd. II, (1886) p. 437) die gleiche Annahme ausgesprochen und durch Versuche erhärtet zu haben geglaubt hat. Mir erscheint aber die Annahme gleichfalls zweifelhaft und nicht sicher erwiesen. Baumgarten.

desinficiren, da das Desinfectionsverfahren dasselbe ist, vergleichen können. Da zeigt sich nun deutlich, dass die Inficirung mit einem der gewöhnlichsten und der Desinfection gegenüber recht resistenten Eitererreger, dem Staphylokokkus pyogenes, gar keine Erschwerung der Sterilisation der Hände darstellt. In keiner Platte P.'s ist ein Staphylokokkus aufgegangen. Dagegen sind in den Platten beider Art von Händen andere Colonien in gleicher Art und Zahl zu finden, eine Wahrnehmung, der wir bei unseren Versuchen wieder begegnen werden.

Aus der obigen Uebersicht ergiebt sich, dass bisher nur eine einzige Versuchsreihe, in der directen Absicht unternommen, zu constatiren, ob ein Unterschied in der Desinfectionsmöglichkeit der inficirten und der nicht inficirten Hand besteht, literarisch verzeichnet ist, nämlich die von Kümmell, dessen Schlüsse jedoch, nach dem oben Ausgeführten, bezüglich dieser Reihe nicht als zu Recht bestehend anerkannt werden konnten, da die Bedingungen der correspondirenden Reihen keine gleichen waren, während Preindlsberger und Boll die Schlüsse, die in dieser Richtung aus ihren Versuchen zu ziehen sind, nicht selbst gezogen haben. Die gelegentliche Bemerkung Fürbringer's, dass er eine Erschwerung der Desinfection absichtlich inficirter Hände nicht habe finden können, ist oben wörtlich angeführt.

Ich habe nun die Beantwortung dieser praktisch so wichtigen Frage durch directe Vergleichversuche zu geben versucht, indem ich, bei selbstverständlich gleichem Desinfectionsmodus, meine Hände einmal in ihrem gewöhnlichen Zustand desinficirte, das andere Mal, nachdem ich sie auf verschiedenartige Weise absichtlich inficirt hatte. Wurden nun die Hände in der sofort näher zu bezeichnenden Weise mit empfindlichen Nährböden in Contact gebracht, so waren in den in beiderlei Versuchsreihen aufgegangenen Keimen directe Vergleichsobjecte gewonnen. Wuchsen auf den Platten mehr und andersartige Keime nach erfolgter Desinfection, wenn die Hand vorher absichtlich „septisch" gemacht worden war, so musste eine Erschwerung der Desinfection im Sinne der Anschauung der Geburtshelfer zugestanden werden, im anderen Fall aber, wenn kein Unterschied zu entdecken war, konnte diese Annahme als eine berechtigte nicht anerkannt werden. Ich glaube, dass gegen diese Formulirung nichts einzuwenden sein dürfte. Durch die Anwendung verschiedener gebräuchlicher Desinfectionsmethoden musste sich ausserdem als Nebenresultat auch ein Urtheil über deren Werth und Sicherheit ergeben. Um alle störenden Luftkeime auszuschliessen und genau das eventuelle Wiedererscheinen der zur Inficirung der Hand verwendeten Bacterien in den Platten gegenüber den gewöhnlichen Handbacterien

constatiren zu können, habe ich neben den Versuchen mit septischen Rohmaterialien auch noch Versuche mit leicht zu identificirenden Reinculturen pathogener Mikrobien gemacht.

In der Methodik meiner Versuche bin ich im Ganzen den früheren Untersuchern gefolgt und habe mir die Verbesserungen, die sich durch die einzelnen aufeinander folgenden Arbeiten herausgebildet haben, möglichst zu Nutze gemacht; einige, wie ich glaube, zweckmässige Modificationen habe ich selbst noch hinzugefügt und bei meinen Versuchen verwerthet. Ich musste natürlich besonderen Werth darauf legen, beide zur Beantwortung unserer Frage einander gegenüber gestellte Reihen unter genau dieselben Bedingungen zu bringen. So habe ich womöglich nie 2 Versuche an einem Morgen gemacht, um nicht durch die vorausgegangene Desinfection der Hände in dem ersten Versuche dem nächstfolgenden Versuche günstigere Chancen bezüglich der Menge der zu entfernenden Handbacterien zu bieten. Im Uebrigen habe ich mich, soweit nicht wissenschaftliche Gesichtspunkte mich theilweise hiervon abzuweichen veranlassten, bemüht, möglichst die Vorgänge der Praxis nachzuahmen.

Zum grössten Theil habe ich die Versuche an meiner eigenen Hand vorgenommen; einmal hatte Herr Professor Dr. Baumgarten selbst die Liebenswürdigkeit, einen Versuch an sich selbst anzustellen. Zweimal habe ich Finger einer frischen Leichenhand benutzt, um ein längeres Antrocknenlassen der in diesem Fall verwendeten Milzbrandsporen zu ermöglichen. Mit allen möglichen Substraten, die als besonders gefährlich von den Geburtshelfern gefürchtet werden, habe ich meine Hände in Contact gebracht. Ich habe meine Hände in Exsudate von an Puerperalfieber Verstorbenen getaucht, alte Fauljauche von Präparaten mit besonderer Häufigkeit verwendet, dem Abscheu der Geburtshelfer vor allem, was „Fäulniss“ heisst, Rechnung tragend; weiterhin habe ich frischen Eiter aus der chirurgischen Klinik verwendet, habe mich vor den Vorsuchen an Sectionen manuell betheiligt, endlich meine Hände mit Reinculturen pathogener Bacterien, einerseits von Staphyl. pyog. aureus, als dem häufigsten Vertreter der pyogenen Kokken, andererseits von Milzbrandsporen, den renitentesten der pathogenen bacillären Elemente, bestrichen oder in Suspensionen derselben gebadet. Theilweise habe ich noch zu der Jauche eine Bouillonreincultur von Bacillus pyocyaneus, gewissermaassen als Indicator, zugesetzt. Bei allen zu den Versuchen verwendeten Faulstoffen war vorher ihr Gehalt an Mikroorganismen direct mikroskopisch und z. Th. auch durch Plattenculturen festgestellt worden. Um das nicht zu vermeidende Hineingelangen von Luftverunreinigungen in

die Platten sicher abzuschätzen, wäre es ja das allein richtige gewesen, nur mit Reinculturen zu operiren. Allein man hätte dann möglicherweise den Versuchen, wenn sie günstig für die absichtlich inficirten Hände ausgefallen wären, den allerdings kaum stichhaltigen Einwurf machen können, dass bei der Verwendung von Jauche und Eiter aus mechanischen Gründen die Chancen des Haftenbleibens an den contaminirten Händen grössere seien, als bei der Verwendung von Reinculturen in Bouillon und Wassersuspension. Und dem wollte ich begegnen. Ausserdem war dadurch der häufig wiederkehrenden, wenn auch nirgends begründeten Behauptung Rechnung getragen, dass Bacteriengemische schwerer zu desinficiren seien, als Reinculturen [1].

Trotz des früheren negativen Resultats von Kümmell habe ich in den ersten drei Versuchen die Keimentfernung mit blosser Waschung mit Seife und Bürste versucht, im ersten Versuch wurden die Hände einfach mit strömendem Wasserleitungswasser abgespült. Wenn auch das Resultat bezüglich des Desinfectionseffects ein schlechtes war, so sind diese Versuche natürlich trotzdem zum Vergleich zwischen inficirter und nicht inficirter Hand heranzuziehen, ja sogar hierfür, wie sich zeigen wird, besonders instructiv. Im Einzelnen bin ich folgendermaasen verfahren: Zuerst wurde vor der Waschung der Unternagelraum gründlich ausgeräumt, so dass kein makroskopischer Schmutzrand mehr zu sehen war. Bei der nun folgenden Waschung wurde möglichst warmes Wasser verwendet, reine in Alkohol aufbewahrte Bürsten, Natronseife, in einzelnen Fällen flüssige Kaliseife. Das Bürsten wurde möglichst energisch vorgenommen und mit besonderer Sorgfalt darauf gesehen, dass keine Stelle der Hand und der Finger unbehandelt blieb; besondere Aufmerksamkeit wurde auch hierbei natürlich dem Unternagelraum und den Nagelfalzen gewidmet. In der Anwendung der Desinfection bin ich den verschiedenen, am meisten empfohlenen Methoden gefolgt. Ich habe einestheils nur Sublimat oder Carbolsäure verwendet, anderntheils mich der Fürbringer'schen oder der Boll-Mikulicz'schen Methode bedient, weiterhin auch das von Geppert so sehr empfohlene Chlorwasser, sowie endlich Creolin benutzt. Einmal habe ich zwischen die Waschung und die Application des Desinficiens eine Lösung von Sol. Kal. caustic (10 : 100) in der Absicht eingeschaltet, die Epidermis empfänglicher für die Einwirkung des Desinfectionsmittels zu machen. Nach der Application des Desinficiens liess ich, wie schon Boll es gethan, stets ein Abspülen der Finger in sterilem Wasser folgen. Nach den

[1]) Gleich Boll habe ich in der Arbeit von Gärtner und Plagge, welchen obige Behauptung von mehreren Autoren zugeschrieben wird, dieselbe nicht finden können.

neuesten Desinfectionsversuchen von Geppert, welche, wie erwähnt, Boll zu dieser Maassregel veranlasst, erscheint mir dieser letztere Act in der That auch durchaus nöthig zu sein. Geppert giebt z. B. für Sublimat an, dass schon ein Zusatz von 1 : 200000 zu einem Nährboden eine Entwicklungshemmung der eingebrachten Keime bedinge. Eine wie viel grössere Menge Desinficiens wird aber unter Umständen in die Nährböden gelangen, wenn man die Finger ohne sie abzuspülen in die Nährböden einbohrt. In Nichtberücksichtigung dieses Versuchsfehlers können natürlich grobe Irrthümer über das erzielte Desinfectionsresultat und damit starke Täuschungen über den Werth des angewandten Desinfectionsverfahrens unterlaufen. Ich halte daher das Abspülen des Desinficiens für absolut nothwendig, um zu einwandsfreien Resultaten zu gelangen. Ich habe die Hände dann sogar noch mit sterilen Handttüchern, die eine Stunde im strömenden Dampf sterilisirt waren, abgetrocknet, um auch noch das Spülwasser, welches ja immer noch Spuren des Desinficiens enthalten konnte, völlig zu entfernen. — Als Nährsubstrat habe ich in den meisten Fällen Glycerin-Agar genommen, um die Platten in Körpertemperatur bringen zu können. Ich habe gefunden, dass dies nothwendig ist, um alle in Betracht kommenden Keime zur Entwicklung zu bringen und befinde mich hier in voller Uebereinstimmung mit Preindlsberger, der durch dieses Moment die Verschiedenheit seiner Resultate gegenüber Fürbringer zu erklären sucht. Hinsichtlich des Modus der Uebertragung der, eventuell nach der Desinfection lebend zurückgebliebenen, Keime auf die Nährböden habe ich die Verfahren von Kümmell und von Fürbringer in jedem Fall neben einander geübt; ich habe also sowohl Fingereindrücke und zwar in halbverflüssigtem Agar angelegt, als auch den herausgekratzten Fingernagelschmutz für sich verimpft. Das letztere Verfahren habe ich so ausgeübt, dass ich mich eines sterilen eisernen Nagelreinigers, wie er in manchen Kliniken verwendet wird, zum Ausräumen des restirenden Fingernagelschmutzes bediente. Es wurde dies Instrument mit den anhaftenden Partikeln zuerst in Bouillon gebracht und darin tüchtig hin und her geschüttelt, um eine möglichst sorgfältige Abgabe der Keime und eine gleichmässige Vertheilung derselben zu ermöglichen. Diese Fingernagelschmutz-Bouillon vermischte ich in einem sterilen Kölbchen mit einigen Röhrchen Glycerin-Agar und goss dann die Masse portionsweise auf einige Platten aus. Ich erreichte auf diese Weise eine möglichst ausgiebige Vertheilung der einzelnen eingebrachten Keime, was, um die aufgegangenen Colonien zu vergleichen und zu zählen, viel geeigneter war, als das Verfahren von Fürbringer, der seine Zündhölzer oder Drahtstifte einfach in die flüssige Gelatine

fallen liess. Alle Keime hafteten hiernach auf einem Fleck an den Hölzchen oder Drahtstiften und hatten so einmal ungünstigere Wachsthumsbedingungen, als wenn sie auf der ganzen Platte verteilt waren, andererseits war ein Vergleich bezüglich der Art und der Zahl der aufgegangenen Keime mindestens sehr erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht. Bei meinem Verfahren mussten alle an den Fingern resp. im Fingernagelschmutze nach der Desinfection lebend zurückgebliebenen Keime, soweit sie durch das angewandte Culturverfahren zur Entwicklung zu bringen waren — und die für unsere Untersuchung in Betracht kommenden Bacterien gehen erfahrungsgemäss alle, falls sie nicht äusserst abgeschwächt sind, durch das benutzte Culturverfahren auf — auch thatsächlich zur Entwicklung kommen. Statt der gewöhnlichen Glasplatten habe ich Schalen nach Petri verwendet, deren bekannte Vorzüge gegenüber den ersteren gerade bei Untersuchungen wie den vorliegenden sehr zur Geltung kommen.

Wo ich mit Reinculturen operirt habe, wurde der Identitätsnachweis der in den Platten etwa ausgewachsenen Keime mit den als Infectionsmaterial verwendeten Bacterien durch die üblichen Methoden der Ueberimpfung auf die verschiedenen Nährböden und, wo nöthig, durch den Thierversuch erbracht. In den übrigen Versuchen habe ich mich nicht darauf eingelassen, alle entstandenen Colonien genau zu classificiren und zu bestimmen. Es wäre das eine sehr langwierige Arbeit gewesen, die der aufgewandten Mühe gewiss nicht werth gewesen wäre; denn der Desinfectionseffect bei den mit septischen Rohmaterialien angestellten Versuchen war schon aus der Zahl und dem makro- und mikroskopischen Aussehen und morphologischen Verhalten der Colonien im Allgemeinen ganz genügend zu beurtheilen, wie sich aus der folgenden Darstellung der einzelnen Versuche, wie ich glaube, einwandsfrei ergeben wird.

Versuch I. Glycerinagarplatten.

Art der Reinigung: Blosses Abspülen der Hände in strömendem Wasserleitungswasser auf 3 Min.

Gewöhnliche Hand.	Inficirte Hand. (Fauliges Exsudat von puerperaler Sepsis.)
Fingereindruck: Zahlreiche Colonien um die Eindruckstellen.	Fingereindruck: Dasselbe Bild wie in den der gewöhnl. Hand entsprechenden Platten.
Nagelschmutzplatten. In diesem einen Fall Drahtstift nach Fürbringer verwendet: um die Nägel reichliche Entwicklung von Colonien.	Nagelschmutz:

In beiden Fällen gegen 500 Colonien.

Vergleich: Sowohl in der Zahl der aufgegangenen Colonien, die eine sehr grosse ist, als in dem Charakter derselben — es finden sich in beiden Fällen dieselben Bacterienarten, überwiegend Kokkaceen (nichtpathogene*, weitverbreitete Spaltpilz-Arten, im Nagelschmutz jeder Zeit ganz gewöhnliche Gäste) — ist ein Unterschied zwischen der normalen und der inficirten Hand nicht zu statuiren. (Streptokokken waren zur Zeit der Verwendung des Exsudats in demselben nicht nachweisbar und fehlten deshalb selbstverständlich auch auf den Platten.)

Versuch II. Glycerinagarplatten.

Art der Reinigung: 3 Min. Seife, Bürste, warmes Wasser.

Gewöhnliche Hand:	Inficirte Hand. (Dasselbe Material, eine 2tägige Cultur von Bac. pyocyaneus α wird miteingebracht.)
F. I**): Sehr zahlreiche Colonien.	F. II: Die Colonienzahl, die gewachsen ist, ist bedeutend geringer, als in F. I. Eine Col. von Bac. pyocyaneus ist aufgegangen.
N. I (4 Schalen): In allen Platten zahlreiche Colonien verschiedenster Art.	N. II: Auffallend wenig Colonien im Vergleich zu N. I. Kein. Bac. pyocyan.
	b) F. III (1 Sch.) / N. III (4 Sch.): Kein Bac. pyocyaneus. Ebenfalls wieder weniger zahlreiche Colonien, als in dem Parallelversuch der gewöhnlichen Hand.
Wegen des unerwarteten Resultats, dass (4 Sch.) die inficirte Hand weniger Keime ergeben hat, als die gewöhnliche Hand, wird mit derselben Reinigungsmethode und derselben Infectionsweise ein zweiter Versuch angestellt.	Controlplatte steril.

*) Unter den vorhandenen Kokken-Colonien trat hier, wie in späteren Versuchen eine Kokkenspecies ziemlich reichlich auf, welche morphologisch und culturell mit dem ‚Staphylokokkus pyogenes albus' grosse Aehnlichkeit besass. Die früheren Untersucher über Nagelschmutz-Bacterien haben die gleiche Beobachtung gemacht und es ist von ihnen die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit der Identität dieses häufigen bacteriellen Schmarotzers der Handoberfläche mit dem genannten weit verbreitet vorkommenden Eitererregers betont worden, der sehr wohl unter den gegebenen kümmerlichen Existenzbedingungen seine Virulenz verloren haben könnte. Ich möchte mich dem anschliessen und noch hinzufügen, dass nicht nur die Möglichkeit eines Virulenzverlustes, sondern auch die einer Wiederlangung des Infectionsvermögens, wie für andere pathogene Bacterien, so auch speciell für die pyogenen Kokken durch directe Beobachtungen erwiesen ist.

**) F. = Fingereindruck-Platten. N. = Platten der Fingernagelschmutzbacterien.

Versuch III. Glycerinagarplatten.

Art der Reinigung: Dieselbe wie in Versuch II.

Art der Infection: Intensive Berührung mit Leichentheilen (längeres Austrocknenlassen des Infectionsstoffes). Wieder fällt das Desinfectionsresultat offenbar zu Ungunsten der sog. normalen Hand aus, indem sowohl in den correspondirenden Fingereindruck- als Nagelschmutzplatten die Zahl der Colonien eine grössere war. Der miteingebrachte Bac. pyocyaneus ist in keiner Platte gewachsen. Der Charakter der Colonien in beiden Reihen derselbe, vorwiegend jene oben erwähnten diversen Kokkenarten. Eigentliche Fäulnissbacterien werden nicht gefunden.

Versuch IV. Glycerinagarplatten.

Art der Desinfection: 3 Min. Seife, Bürste, warmes Wasser. 1 Min. Sublimat 1:1000.

Gewöhnliche Hand.	Inficirte Hand. (Infectionsmaterial: Fauljauche.)
F. I (1 Schale): 8 Col.	F. II: 2 Colonien.

In beiden Platten von N. ziemlich reichliches Aufgehen von gleichartigen Colonien, meist jene ubiquitären Nagelschmutz-Kokken. Die Zahl ist bei der inficirten Hand wiederum etwas, wenn auch wenig, geringer.

Versuch V. Glycerinagarplatten.

Desinfection: 3 Min. warmes Wasser, Seife, Bürste, 2 Min. Sublimat (1:1000).

Infectionsmaterial: Faulendes Blut.

Desinfectionserfolg ist sowohl in den F.- als auch in den N.-Platten (je 5) bei der gewöhnlichen wie bei der inficirten Hand der gleiche.

Versuch VI. Glycerinagarplatten.

Desinfection nach Fürbringer: 1 Min. Seife, Bürste, warmes Wasser, 1 Min. Alkohol, 1 Min. Sublimat (1:1000).

Infectionsmaterial: Fauljauche und Bac. pyocyan. α.

Zahl und Charakter der in den parallelen Platten aufgehenden Colonien der gleiche; keine Colonie von Bac. pyocyaneus.

Versuch VII. Glycerinagarplatten.

Desinfection nach Fürbringer, wie in VI.

Gewöhnliche Hand.	Inficirte Hand (Fauljauche).
F. (1 Sch.): 2 Col. N. (3 Sch.): je 1 Col.	F. II u. N. II: Alle Schalen steril.

Versuch VIII. Glycerinagarplatten.
Desinfection nach Fürbringer.

a) Gewöhnliche Hand.

F. I (1 Sch.): 5 Colonien.
N. I: Ueberaus zahlreiche Colonien in allen 3 Platten.
I. Verdünnung: Platte steril.

a) Inficirte Hand. (Alte Fauljauche aus einem Gefäss für alte Leichentheile + Bac. pyocyaneus).

F. II: Steril.
N. II: 1. Schale steril } kein Bac. pyocyan.
2. „ 10 Col. }
3. „ 8 Col. }
I. Verdünnung: Steril.

Der Versuch wird wiederholt.
Inficirung und Desinfection dieselbe.

b) Gewöhnliche Hand.

F. I: 15 Col.
N. I: In den 3 Schalen zahlreiche Col.
I. Verdünnung: 1 Col.

b) Inficirte Hand.

F. II: Einige Schimmelpilze (wahrscheinlich Luftkeime).
N. II: 1. Schale 1 Col. } gewöhnliche Nagelschmutz-Kokken.
2. „ 2 Col. }
3. „ 3 Col. }
I. Verdünnung: 1 Col.

Versuch IX. Glycerinagarplatten.

Desinfection: 2 Min. warmes Wasser, Seife, Bürste, 1 Min. Liquor Kalii caustic. (10 : 100), 1 Min. Sublimat (1 : 1000).

Infection: Betheiligung bei einer Section.

Das Desinfectionsresultat ist sowohl für die normale Hand als für die inficirte ein wenig günstiges, indem sehr zahlreiche Colonien auf den parallelen Platten angehen. Es ergiebt sich jedoch nicht nur hinsichtlich der Zahl sondern auch bezüglich des Charakters der Colonien in beiden Reihen kein wesentlicher Unterschied.

Versuch X. Gelatineplatten.
Desinfection nach Fürbringer.

Gewöhnliche Hand.

F. I: 8 Col.
N. I: 1. Schale steril.
2. „ 3 Col. (gewöhnliche Kokken).
3. „ 1 Schimmelpilz.
I. Verdünnung: 1 Col.

Inficirte Hand. (Infectionsmaterial: Chirurgischer Eiter.)

F. II: 10 Col.
N. II: 1. Schale 3 Col. (gewöhnliche Kokken).
2. „ steril.
3. „ steril.
I. Verdünnung: 1 Col.

Versuch XI. Glycerinagarplatten.

Desinfection nach Fürbringer. Statt Sublimat: Carbol 3 %.

Gewöhnliche Hand.	Inficirte Hand. (Infectionsmaterial: Chirurgischer Eiter.)
F. I: 5 Col.	F. II: Die ganze Platte getrübt.
N. I: 1. Schale 4 Col.	N. II: 1. Schale 6 Col.
2. „ 4 Col.	2. „ 10 Col.
3. „ die ganze Platte diffus getrübt und einzelne isolirte Col.	3. „ 15 Col.

Die diffuse Trübung der Platten N. I (3 Sch.) und F. II besteht aus einer diffusen Wucherung einer und derselben Art grosser Bacillen mit reichlicher Sporenbildung (nach der vorgenommenen Artbestimmung: der häufigste sog. ‚Kartoffelbacillus' [‚Bacillus mesentericus vulgatus Flügge']).

Versuch XII. Glycerinagarplatten.

Desinfection: 2 Min. Seife, Bürste, warmes Wasser. 2 Min. Chlorwasser (Aq. chlori [0,66 %], Aq. dest. ää).

Gewöhnliche Hand.	Inficirte Hand. (Infectionsmaterial: Alte faulige Leichentheile.)
F. I: c. 20 Col.	F. II: c. 20 Col.
N. I: 1. Schale steril.	N. II: 1. Pl.: Steril.
2. „ } Platte diffus getrübt.	2. „ Diffus getrübt.
3. „ }	3. „ Zum Theil getrübt.

Die Trübungen rühren in N. I wie in N. II von diffusen Wucherungen des ‚Bacillus mesentericus vulgatus' (s. o.) her.

Versuch XIII. Glycerinagarplatten.

Desinfection nach Boll-Mikulicz: 3 Min. warmes Wasser, Seife, Bürste, Eintauchen auf ½ Min. in 3procentige Carbolsäure, ½ Min. in Sublimat (1 : 2000), Ausreiben der Nagelfalze mit Jodoformgaze, die in 5procentige Carbollösung getaucht ist.

Gewöhnliche Hand.	Inficirte Hand. (Infectionsmaterial: Fauljauche.)
F. I: 15 Col.	F. II: Leichte diffuse Trübung der Platte.
N. I: 1. Schale steril.	N. II: 1. Schale } die Platten diffus
2. „ steril.	2. „ } getrübt.
3. „ 10 Col.	3. „ 3 einzelne Colonien; an einer Stelle dieselbe Trübung wie in Schale 1 und 2.

Die Trübungen der Platten bei N. II, 1. und 2. Schale, bestehen aus einer Vegetation des gemeinsten ‚Kartoffelbacillus', wie sie auch in den Versuchen XI und XII bei der gewöhnlichen Hand vorgekommen sind.

Versuch XIV. Gelatineplatten.

Desinfection: 3 Min. Seife, Bürste, 2 Min. Sublimat.

Infectionsmaterial: 2tägige Bouilloncultur von Staphylok. pyogen. aureus.

In den Platten beider Hände erscheinen nach 3tägigem Sterilbleiben Trübungen, aus Kokken- und Bacillencolonien bestehend. Zahl und Ausdehnung ist dieselbe. Der Staphyloc. pyog. aureus ist in den Platten der inficirten Hand nicht nachzuweisen, wie verschiedene eingehende Prüfungen solcher Colonien ergeben, welche unter den vorhandenen noch am ehesten nach dem makro- und mikroskopischen Verhalten für Colonien des Staphylokokkus aureus angesprochen werden könnten.

Versuch XV. Glycerinagarplatten.

Desinfection: 3 Min. Seife, Bürste, 2 Min. Sublimat und Ausreiben der Nagelfalze mit in Sublimat getauchter Jodoformgaze.

Gewöhnliche Hand.	Inficirte Hand. (Infectionsmaterial: Reincultur von Staphyloc. pyog. aureus.)
F. I: 50 Col. N. I: 1. Schale } je über 100 Col. 2. „ } 3. „ diffuse Trübung der Platte und über 100 einzelne Col.	Es ist in keiner Platte eine Col. von Staphyloc. pyog. aureus zu identificiren. Zahlreiche einigermassen ähnlich aussehende Colonien werden daraufhin culturell mit negativem Erfolge untersucht. Dagegen finden sich, wenn auch in geringerer Zahl, dieselben diversen Colonien, wie bei der gewöhnlichen Hand.

Versuche mit Reinculturen ohne Parallelversuche mit der normalen Hand.

Versuch XVI. Glycerinagarplatten.

Desinfection: 3 Min. Seife, Bürste, 2 Min. Sublimat (1 : 1000).

Infectionsmaterial: Bouillon-Reincultur von Staphyloc. pyog. aureus.

Desinfectionsresultat: Weder in den Platten von F. als von N. ist eine Staphylocokkuscolonie zu entdecken. Dagegen finden sich in allen Platten einige gewöhnliche Bacillencolonien.

Versuch XVII. Glycerinagarplatten.

Desinfection: 3 Min. Seife, Bürste, 2 Min. Sublimat (1 : 1000).

Infection: Auf die Finger einer frischen Leichenhand, die zuvor sorgfältig gereinigt wird, wird mit einem Pinsel eine von einer 2tägigen Kartoffelcultur gewonnene Milzbrandsporensuspension (Sporen nachgewiesen) aufgetragen und längere Zeit antrocknen gelassen. Vor der Desinfection wurde

durch das Eindrücken der Leichenhand in halbflüssiges Agar in diesem ein mächtiges Wachsthum von Milzbrandbacillen erzielt.

Resultat: In 2 Schalen des Nagelschmutzes, in der einen eine, in der anderen zwei Colonien von Anthraxbacillen, in den Platten von F., der 3. N.-Platte und der 1. Verdünnung dagegen keine Milzbrandcolonie, nur einige Hefecolonien.

Versuch XVIII. Glycerinagarplatten.

Dieselbe Versuchsanordnung, nur noch längeres Antrocknenlassen. Dasselbe Desinfectionsverfahren.

Resultat: In keiner Platte eine milzbrandverdächtige Colonie, nur wenige accidentelle Kokken- und Bacillencolonien. Die zur Controle vor der Desinfection mit der mit Milzbrandsporen beschickten Leichenhand inficirte Platte ergab eine sehr üppige Anthraxbacillenvegetation.

Versuch XIX. Glycerinagarplatten.

Desinfection: Seife, Bürste, 3 Min. Sublimat (2 : 1000) 2 Min.

Infection: Die eigene Hand in eine Milzbrandsporenaufschwemmung getaucht (Sporen nachgewiesen). Die Controlplatte vor der Desinfection ergiebt mächtiges Wachsthum von Milzbrandbacillen.

Resultat: F.-Platte und N.-Platten zeigen keine Colonie von Anthraxbacillen. Zwei einigermassen verdächtige Bacillen-Colonien stellen sich nach ihrem Wachsthum auf den verschiedenen Nährböden und dem negativen Ausfall des Thierexperimentes (2 Mäuse sterben zwar am 3. Tag, aber nicht an Milzbrand, sondern an einer accidentellen Kokkeninfection) als harmlose Saprophyten heraus.

Versuch XX. Glycerinagarplatten.

Infection: Herr Professor Baumgarten taucht die eigene Hand in eine Milzbrandsporenaufschwemmung. Langes Antrocknenlassen.

Desinfection: circa 3 Min. Bürste, Seife, starke Creolinlösung und Ausreiben der Nagelfalze mit in Creolin getauchter Watte.

Resultat: In keiner der Platten auch nur eine einzige Milzbrandbacillencolonie. Eine mit der Nagelschmutz-Bouillon geimpfte Maus bleibt gesund und zeigt nach der Tödtung weder in Blut noch Milzsaft Milzbrandbacillen.

Das sind die Ergebnisse meiner Versuche. Gewiss ein überraschendes Resultat. Nach der Lehre von der Nothwendigkeit der geburtshilflichen Abstinenz war zu erwarten, dass die Platten der „septischen“ Hand von septischen Bacterien wimmeln würden, während die Hand der gewöhnlichen Tagesbeschäftigung leicht in den Zustand jungfräulicher Sterilität zu versetzen gewesen sein würde. Weder das Eine

noch das Andere war indessen der Fall. Meine Versuche haben vielmehr in Bestätigung der Fürbringer'schen Vermuthung in unzweideutiger Weise ergeben, dass eine Erschwerung der an sich nicht leicht desinficirbaren Hand durch eine absichtliche Infection derselben mit septischen Rohmaterialien oder reincultivirten pathogenen Bacterien nicht herbeigeführt wird. Also keineswegs ist es richtig, dass eine durch irgend welche infectiöse Materien beschmutzte Hand schwieriger zu desinficiren wäre, als eine normale — im Gegentheil es tritt erstaunlicherweise sogar in einem beträchtlichen Theile unserer Versuche ein entschiedenes Plus des Desinfectionseffects zu Gunsten der inficirten Hand auf. Auch diese auffallende Thatsache ist übrigens bereits von Fürbringer beiläufig constatirt worden; auf p. 35 seiner Abhandlung bemerkt er nämlich: „Wiederholt haben gerade die normalen Hände ceteris paribus ein ungünstigeres Desinfectionsresultat ergeben, als die septisch inficirten." — Sehen wir uns die Resultate unserer Versuche im Einzelnen an, so ergiebt sich:

Es war kein Unterschied in dem Desinfectionsresultat der inficirten und der nicht-inficirten Hand in den Versuchen I, V, VI, IX, X, XI, XII.

Die Desinfection war eine bessere bei der gewöhnlichen Hand in Vers. XIII.

Die Desinfection war eine günstigere bei der inficirten Hand in IIa, IIb, III, IV, VII, VIIIa, VIIIb.

Also in 7 Fällen ist das Resultat der Desinfection das gleiche, gleichgiltig, ob die Hand inficirt war oder nicht; und nur in einem einzigen Falle ist der Desinfectionserfolg zu Ungunsten der inficirten Hand ausgefallen, in 7 weiteren Fällen dagegen sogar zu Gunsten der inficirten Hand! Was überdies den einen Fall betrifft, der anscheinend zu Ungunsten der inficirten Hand ausgefallen ist, so ist zu bemerken, dass dieses Urtheil sich darauf gründet, dass in den Platten der gewöhnlichen Hand nur einige vereinzelte Colonien sich fanden (F.: 15 Col., N.: 2 Schalen steril, die dritte 10 Col.), während der grösste Theil der Platten der inficirten Hand diffus getrübt erschien. Ob man daraus aber wirklich auf ein schlechteres Desinfectionsresultat schliessen darf, erscheint fraglich, indem es sich bei dieser Trübung, wie in dem Versuchsprotokoll angegeben, um die Vegetation einer sehr schnellwachsenden Bacillenart handelte, deren reichliche Anwesenheit in der Platte daher keineswegs auf eine reichliche Keimübertragung von der Hand aus schliessen lässt, die reichliche Vegetation vielmehr von einigen wenigen, vielleicht von einem einzigen übertragenen Keim ausge-

gangen sein könnte. Ausserdem wurden, wie gleichfalls schon in dem Versuchsprotokolle bemerkt, dieselben rasch diffus auswachsenden Bacillen in anderen Versuchen auch auf den Platten der gewöhnlichen Hand gefunden und als ganz gemeine, allüberall verbreitete Saprophyten erkannt, während die specifischen Fäulniss- und Infectionsbacterien auch in dem in Rede stehenden Falle spurlos von der Hand verschwunden waren. Wie man aber auch über den Ausfall dieses einen Versuchs denken möge, jedenfalls wird dieser eine, der inficirten Hand anscheinend ungünstige Versuch überreichlich dadurch compensirt, dass, wie gesagt, in 7 Fällen der Desinfectionserfolg bei der inficirten Hand nicht nur nicht ungünstiger, sondern sogar günstiger als bei der normalen ausgefallen ist. Es dürfte dieses letztere Resultat vielleicht mehr auf Zufall beruhen, da die Fehlerquellen bei derartigen Versuchen ja selbstverständlich ziemlich grosse sind. Aber eine Erklärung könnte man immerhin geben, auf die ich aber, wie gesagt, keinen so grossen Werth legen möchte. In allen 7 Fällen, die das günstigere Resultat für die inficirte Hand ergeben haben — Fall VII (inficirte Hand) ist sogar der einzige in der ganzen Reihe, wo völlig sterile Platten erzielt wurden — geschah die Inficirung der Hand durch alte Fauljauche, in der aber vor dem Versuche Unmassen von Bacterien nachgewiesen waren. Nun wissen wir, dass gerade die Fäulniss, die von den Gynäkologen so perhorrescirt wird, mit unser bester Freund in der Bekämpfung der pathogenen Mikroorganismen in der Aussenwelt ist, indem die Fäulnissbacterien es sind, die ihren menschenfeindlichen Collegen, den pathogenen Bacterien und Pilzen, Boden und Existenz mit Erfolg streitig machen. In ganz exacter Weise ist diese durch die tägliche Erfahrung dem Pathologen und Bacteriologen sich aufdrängende Thatsache neuerdings durch die Faul- und Begräbnissversuche von v. Esmarch[15] und Petri[16] mit Sicherheit erwiesen worden: proportional der Fäulniss starben die pathogenen Mikroorganismen ab. Nicht gefährlicher werden also die Cadaver mit zunehmender Fäulniss bezüglich der Geeignetheit zur Uebertragung und Abgabe von infectiösen Keimen, sondern im Gegentheil immer ungefährlicher. Auf der Anatomie, wo es am meisten von allen medicinischen Hör- und Lehrsälen „stinkt“, hört man wenig von Infection. Fragen wir, wodurch die Fäulnissbacterien die pathogenen Mikrobien vernichten, so handelt es sich wohl in den meisten Fällen darum, dass sie dieselben auf einem für sie (für die Fäulnissorganismen) günstigerem Terrain — todten organischen Substanzen — überwuchern. Aber die Fäulnissbacterien vernichten nicht nur pathogene Mikrobien, sie vernichten auch ihresgleichen und schliesslich sich selbst. Es war

schon früher bekannt, dass bei der Fäulniss Stoffe auftreten, welche antibacteriell wirken. Entsteht doch durch die Fäulniss u. a. auch das starke Bacteriengift Carbol! Neuerdings hat nun Brieger aus faulenden Substanzen einen Stoff isolirt, das sog. Cadaverin, welches, wie namentlich die Versuche von Grawitz[17] bekundet haben, schon in Verdünnungen von $2\frac{1}{2}$ % aufwärts Eiterkokken bereits nach einstündiger Einwirkung vollständig abtödtet, und dass ein Tropfen concentrirter Lösung, zu Agar zugesetzt, keine Staphylokokkuscultur aufgehen lässt. Eine mögliche Erklärung für meine obigen Erfahrungen wäre damit gegeben: Das in der alten Fauljauche enthaltene ‚Cadaverin' hätte nicht nur die Bacterien in der Jauche, sondern auch die Bacterien der normalen Hautoberfläche, welche bei der absichtlichen Contamination der Hände mit jenem Stoffe in Berührung kamen, dermassen feindlich beeinflusst, dass sie nunmehr der Einwirkung des eigentlichen Desinfectionsverfahrens leichter erlagen, als die Bacterien der nicht mit Jauche benetzten Handoberfläche. Doch möchte ich, ich wiederhole es, dieser möglichen Deutung des Ausfalls meiner Desinfectionsversuche an mit Jauche inficirten Händen nicht mehr als den Werth einer mit aller Reserve ausgesprochenen Hypothese beilegen. Jedenfalls geht aber mit Evidenz aus meinen Versuchen hervor, dass eine Erschwerung der Händedesinfection durch den Contact der Hände mit jauchigen Substanzen den normalen Händen gegenüber nicht zugestanden werden kann.

Aber man wird mir vielleicht einwenden: Es möge ja sein, dass die gleiche oder sogar eine grössere Anzahl von Keimen überhaupt auf den Platten der desinficirten „normalen", als auf denen der absichtlich septisch gemachten Hand angegangen sind, indessen käme es doch darauf an, den Nachweis zu führen, dass keine pathogenen, speciell pyogenen Keime auf den mit der absichtlich contaminirten Hand beschickten Platten nach der Desinfection mehr angegangen seien. Im Princip ist diese Forderung ganz richtig und ich glaube auch, dass die Resultate meiner Versuche derselben im Ganzen vollgenügend entsprechen dürften, nur wird man hierbei einen Punkt nicht unberücksichtigt lassen dürfen, der von den Gynäkologen im allgemeinen noch viel zu wenig beachtet wird, den Umstand nämlich, dass auch auf der „normalen" Hand pathogene resp. pyogene Bacterien vorkommen und dass das beste Händedesinfectionsverfahren keine ganz sichere Garantie der Vernichtung dieser „von selbst" auf die Hand gelangten pathogenen Keime gewährt. Ich führe hier wieder Fürbringer an, welcher selbst nach eigenhändig vorgenommener, ganz respectabler (2 Min. Waschung, 2 Min. 3procentiges

Carbol) Desinfection seiner nicht absichtlich inficirten Hand unter anderem auch einige Colonien des goldgelben Traubencoccus gefunden hat; ebenso Landsberg, der in allen 6 Gläsern eines Versuchs mit der nicht absichtlich inficirten Hand nach der Desinfection (Waschung 5 Min., mit folgendem Eintauchen auf 2 Min. in 3procentiges Creolinwasser) nur den Staphylococc. cereus albus fand. Wenn also pathogene und pyogene Keime auf Platten von der „normalen" Hand nach der Desinfection derselben aufgehen können, so wird man dies auf Platten von der absichtlich inficirten Hand auch gewärtigen müssen, ohne dass hieraus ohne weiteres der Schluss gezogen werden könnte, diese pathogenen resp. pyogenen Keime seien von der absichtlichen Infection her auf der Hand zurückgeblieben. Im Grossen und Ganzen war in meinen mit septischem Rohmaterial angestellten Versuchen der Charakter und die Art des Wachsthums der Colonien in den parallelen Platten durchaus derselbe. Nirgends sind in den Platten der inficirten Hand die specifischen Erreger des Eiters oder der Fäulniss gegenüber denen der gewöhnlichen Hand in den Vordergrund getreten. Da eine genaue Identificirung jeder einzelnen in den Platten zur Colonie aufgegangenen Art mit den in den septischen Rohmaterialien enthaltenen diversen Bacterienspecies eine ebenso ungeheure als zwecklose Arbeit gewesen wäre, da eben eigentlich sämmtliche der in den genannten Materialien vorkommenden Species auch auf der normalen Hand vorkommen können, habe ich mich mit dem angeführten summarischen Ergebniss vollauf befriedigt erklären zu dürfen geglaubt, um so mehr, als der in verschiedenen Versuchen der Jauche etc. als Indicator in Reincultur zugesetzte Bac. pyocyaneus in den Fällen, wo ausser der Waschung noch ein Antisepticum zur Anwendung kam, nie wieder erschienen ist. Nur einmal in Versuch II, wo kein Antisepticum zur Verwendung kam, erscheint 1 Colonie des B. pyoc. nach der Reinigung. Ueber jeden Zweifel aber wird der positive Erfolg unseres Händedesinfectionsverfahrens gegenüber der absichtlich mit pathogenen Mikroorganismen verunreinigten Hand durch diejenigen Versuche nachgewiesen, in welchen Reinculturen bestimmter pathogener Mikrobien als Infectionsmaterial verwendet wurden. In den 7 Versuchen mit Reinculturen sind von den angelegten 32 Platten 30 Platten vollständig steril geblieben und nur in 2 Platten, in der einen 1, in der anderen 2 Col. der verwendeten specifischen Mikrobien nach der Desinfection aufgegangen, und zwar war dieser einzige nicht ganz gelungene Versuch ein Experiment mit Leichenfingern, die der Handhabung der Desinfection unstreitig bedeutendere Hindernisse entgegensetzen, als die Finger der

eigenen Hand. Das ist doch gewiss ein sehr eclatanter Erfolg: Abgesehen von diesem einen aus den genannten Gründen nicht massgebenden Versuche, völlige Desinfection in allen Platten nach so massenhafter Application von schädlichen Mikroorganismen, wie sie in Wirklichkeit nie vorkommen wird! Wenn man bedenkt, welchen gewaltigen Widerstand die Milzbrandsporen thermischen und chemischen Einwirkungen entgegenstellen, dass sie schwerer zu tödten sind, als alle anderen sonst bekannten, pathogenen Keime, so wird man zugestehen müssen, dass ein feineres Testobject als eben diese Sporen für die Prüfung eines Händedesinfectionsverfahrens nicht genommen werden konnte. Und doch waren sie spurlos von unseren Fingern nach angewandter Desinfection verschwunden. Es konnte daher nicht überraschen, dass auch die direct auf die Hand applicirten, die Geburtshilfe in erster Linie interessirenden Eitererreger durch unser Desinfectionsverfahren beseitigt wurden. Dies bestätigen übrigens auch die Versuche von Cordua[18], Boll und Preindlsberger, welche Forscher trotz directer Inficirung ihrer Hände mit Staphyloc. pyog. aureus nach Application ihrer respectiven Desinfectionsmethoden keine Staphylokokken-Colonien in den Probe-Platten haben aufgehen sehen.

Wie reimt sich aber damit das Resultat derjenigen meiner Versuche zusammen, wo bei beiden Händen, wenigstens in einer Zahl von Versuchen, eine sehr grosse Zahl von Keimen zu finden war, so dass eine genauere Zählung und Bestimmung sehr erschwert war? Dass die Defectionsmethode den ungünstigen Erfolg in den erwähnten Versuchen verschuldet, ist nicht wohl anzunehmen, auch ist nicht daran zu denken, dass etwa alle diese nach vollzogener Händedesinfection in den beschmutzten Platten aufgehenden Colonien etwa als zufällige Luftverunreinigungen aufzufassen seien; es bleibt daher nichts übrig als zu schliessen, dass unter Umständen gerade die alten eingenisteten Handbacterien, die vielleicht jeweilen in dem hierzu nicht ungeeigneten Nährboden des Unternagelraums Sporen gebildet haben, der Desinfection den grössten Widerstand entgegensetzen, während das, was frisch hinzukommt, in Gestalt von Eiter, Jauche, Reinculturen, relativ viel leichter zu entfernen ist. Auch bezüglich dieser Erfahrung resp. Schlussfolgerung finde ich in den Beobachtungen der früheren Untersucher Boll, Preindlsberger Stützen. Dass ich gelegentlich noch grössere Bacterienmengen aus den „normalen“ Händen nach Desinfection derselben erhalten habe, als meine Vorgänger, dürfte an dem von mir geübten Verfahren des energischen Abraspelns des Unternagelraumes liegen, wobei ich nicht nur sämmtliche Nagelschmutzbacterien, sondern auch noch die epiphy-

tischen Bacterien der Oberhaut (Bizzozero)[19] mit den abgeschabten Epidermisfetzen an die keimprüfende Agarmasse abgeliefert habe. Fürbringer u. A. haben nicht so energisch ausgeschaufelt, weil sie möglichst den thatsächlichen Verhältnissen bei ärztlichen Manipulationen nachkommen wollten. Mir kam es dagegen in erster Linie darauf an, ein möglichst zuverlässiges Urtheil über die Beeinflussung des Keimgehalts des Unternagelraumes durch das angewandte Desinfectionsverfahren zu gewinnen.

Auf diese gewöhnlichen Handbacterien haben nun, wie gesagt, die Geburtshelfer gegenüber den durch expresse Berührung mit contagiösen Stoffen auf die Hand gebrachten Keimen nur sehr geringes Gewicht gelegt. Aber sind denn wirklich diese „gewöhnlichen" Handbacterien durchaus so harmlos? Ich glaube diese Frage nicht mit Ja beantworten zu können. Mehren sich doch stetig die Befunde von hochpathogenen Bacterien in den verschiedensten Theilen der Aussenwelt, in Medien, die uns täglich umgeben, deren Berührung wir nicht vermeiden können. Ich will hier nur an einige neuere einschlägige Befunde erinnern. Im Staub der Wände hat Turina[20] den Staphylokokkus pyogenes und Streptokokkus pyogenes gefunden, im Fussbodenstaub (wie schon früher andere Beobachter) wirksame Tetanusbacillen. Escherich fand bekanntlich im normalen Koth von kleinen Kindern häufig Eiterkokken. Im Speichel, im Nasenschleim sind eine Menge pathogener Bacterien nachgewiesen. Murgia[21] hat aus den Lumpen einer Papiermühle den Staphylokokkus aureus herausgezüchtet. Auch direct in der Luft sind durch C. Fraenkel u. A. pyogene Staphylokokken angetroffen worden. Das alles sind Infectionsquellen für Jeden. Wie viel mehr aber ist der Arzt solchen Acquisitionen für seine Hände ausgesetzt, der täglich mit Kranken, ihren Secreten, Excreten und Krankheitsproducten in nahe Berührung kommt? Was uns aber besonders interessiren muss, das ist der directe Nachweis von pathogenen Bacterien auf der Haut, speciell im Unternagelraum sog. „normaler" Hände. So giebt Fürbringer an: „Ich registrire mit besonderem Nachdruck die Thatsache, dass ich den goldgelben Traubenkokkus wiederholt auch da im Nagelschmutz gefunden habe, wo die Finger seit Tagen nicht mit Eiter in Berührung gekommen waren, während andere Male dort, wo dieser Plebejer beim Operiren massenhaft unter die Nägel gekommen, schon nach Stunden keine Cultur aus dem Inhalt des subungualen Raumes zu erhalten war". Preindlsberger findet ebenfalls unter einer nicht zu grossen Zahl von Fingernagelschmutzuntersuchungen zweimal den Staphylokokkus aureus, einmal sogar

den selteneren Streptokokkus, Bacterien, die sich nach dem Thierexperiment als voll virulent erweisen. Auch Bockhart[22] constatirt, dass auf der Haut und im Fingernagelschmutz pyogene Staphylokokken „relativ häufig" anzutreffen sind, Unna erklärt das Vorkommen des Staphylokokkus pyogenes albus* daselbst sogar für sehr häufig. Das lehrt ja auch die tägliche Erfahrung; es bekommt doch nicht blos der, der mit Leichen oder fauligem Material in Berührung war, einen „schlimmen Finger", ein Panaritium mit oder ohne allgemeine Infection, sondern nicht minder häufig auch der, der nicht direct mit ansteckenden und stinkenden Stoffen zu thun hat; ja es bleiben von den genannten Affectionen selbst diejenigen nicht verschont, die nur mit wohlriechenden Substanzen (Parfümeure, Chocoladefabrikanten etc.) hantiren. Der Umstand, dass eben jeder Mensch ohne jede nachweisbare Infection, ganz aus „heiler Haut", gelegentlich ein Panaratium, einen Furunkel, einen Carbunkel etc. acquiriren kann, würde die häufige Gegenwart der pyogenen Kokken auf der „normalen" Haut auch ohne den bereits erbrachten desbez. directen Nachweis bestimmt voraussetzen lassen.

Die Haut von diesen gewöhnlichen, nicht bewusst oder absichtlich darauf gebrachten Bacterien vollständig zu säubern, ist mir, wie gesagt, nicht entfernt hin so gut gelungen, wie die Säuberung der Hände von den absichtlich zugeführten Fäulniss- und Infectionsorganismen. War es doch auch gar nicht der Zweck meiner Arbeit, ein besonders wirksames, universelles Händedesinfectionsverfahren auszuprobiren, sondern ich wollte ja nur prüfen, ob es eine wesentliche Erschwerung der Händedesinfection bedingt, wenn die Hände direct und absichtlich mit fauligen oder infectiösen Stoffen in Berührung gebracht werden. Dass dies nicht der Fall, glaube ich durch meine Untersuchungen einwandsfrei dargethan zu haben. Ganz sterile Platten habe ich überhaupt nur in einem Experimente (Versuch VII, inficirte Hand, Desinfection nach Fürbringer) bekommen. Es ist mir aber in dieser Beziehung nicht schlechter gegangen, als früherern Untersuchern, speciell Landsberg — immerhin eine Beruhigung für mich, dass ich den erwähnten Misserfolg nicht allein auf meine persönliche Ungeschicklichkeit beziehen muss. Fürbringer und Boll haben allerdings mit ihren eigenen Methoden sehr gute Resultate, mit anderen aber dagegen auch recht schlechte bekommen, wofür wohl sicher nicht allein die Methode verantwortlich zu machen ist; so behält z. B. Fürbringer nach 5 Minuten dauernder Desinfection und Waschung nicht weniger als 3000 Keime! Diese Ungleichheit der Resultate liegt gewiss vielmehr an der je nach Umständen sehr ungleichen bacteriellen Be-

*) Cf. die Anmerk. auf p. 116.

lastung der „normalen“ Hände, als an der ungleichen Wirksamkeit der angewandten Desinfectionsmethoden. Dass überhaupt die menschlichen Hände die am schwersten zu desinficirenden Objecte sind, schwerer zu desinficiren als z. B. auf der Anatomie gebrauchte Schwämme (Kümmell), ist eine bekannte Sache. Macht man es vollends so, wie ich es gethan, dass man den Unternagelraum bis auf die äusserste Möglichkeit auskratzt, dann wird man wohl durch kein Verfahren ein völliges Sterilbleiben der prüfenden Platten als constantes Resultat erzielen. — Trotzdem bin ich überzeugt, dass die alte Weise einer energischen Waschung von mehreren Minuten und nachfolgender Desinfection mit einem wirksamen Antisepticum für die Zwecke der Praxis ausreichen wird. Denn in praxi dürfte es doch kaum darauf ankommen, auch die letzten, tiefstsitzenden Bacterien des Unternagelraumes zu vernichten. Gute Dienste scheint das Einschalten des Alkohols nach dem Vorschlag von Fürbringer zu leisten. Ich habe das Verfahren mehrfach mit gutem Resultat verwandt (Vers. VII, VIII, XI, X), in einem Versuche, wie erwähnt, sogar mit dem Erfolge, dass völlige sterile Platten erzielt wurden. Paraesthesien, über die Landsberg nach Alkoholverwendung klagt, habe ich bei mir nie bemerkt. Daneben bleibt aber auch die einfache Bürstung und Seifung mit nachfolgendem Sublimat eine ebenso einfache als wirksame Methode (in 3 Versuchen wurden die Milzbrandsporen völlig entfernt resp. abgetödtet). Chlorwasser, auf das ich nach den Angaben von Geppert grosse Hoffnungen setzte, hat sich mir wenig bewährt, und ist auch schon wegen seiner unangenehmen Wirkungen auf die Respirationsorgane für die tägliche Benutzung kaum zu empfehlen. Mit der Einschaltung der Kalilauge habe ich nicht mehr Glück gehabt als Fürbringer. An der Methode von Boll-Mikulicz, mit der die Autoren selbst ein gutes Resultat erzielt haben und an der besonders das expresse Ausreiben des Nagelfalzes (nach der Desinfection) empfehlenswerth erscheint, habe ich für meinen Theil keine besonders hervorragenden Resultate erzielt und es erscheint mir fraglich, ob Boll's Resultate als ganz beweiskräftige angesehen werden dürfen. Boll selbst hat nämlich nur Fingereindrücke angelegt, die, wie namentlich aus meinen Versuchen hervorgeht, ein doch viel weniger empfindliches Reagens auf die an der Hand zurückgebliebenen Keime darstellen, als die Uebertragungen der Contenta des Unternagelraumes und er hat ausserdem immer nur mit Gelatineplatten gearbeitet, welche entschieden, weil sie nicht in den Wärmeschrank gebracht werden können, weniger Keime zu Tage fördern, als die Agarplatten. Nach meiner Erfahrung möchte ich folgendes Verfahren befürworten: Man wird zunächst gut thun, die Nägel möglich kurz zu tragen,

denn hierdurch wird selbsverständlich der mit Recht übel berüchtigte Subungualraum verkleinert. Dann wäre nie vor der Waschung oder während derselben ein gründliches Entfernen des makroskopischen Schmutzrandes unter den Nägeln mit einem geeigneten Instrument zu vergessen, damit der gröbste Unrath gleich im Ganzen entfernt wird. Dann kommt die Hauptsache, nämlich eine wirklich schonungslose Bürstung und Waschung in möglichst warmem Wasser, wohl nicht unter 3 Minuten Dauer, unter reichlicher Anwendung von Seife. Die flüssige Kaliseife ist sehr gut. Eine besondere Aufmerksamkeit ist den Nägeln und dem Raum unter ihnen zu widmen, sowie auch den sich zugekehrten Seiten der Finger; es darf aber überhaupt kein Fleck der Hand von der Bürste verschont bleiben. Warum Landsberg eine genaue Zeitangabe für die einzelnen Acte der Desinfection so sehr perhorrescirt, verstehe ich nicht. Man wird sich sicher dadurch eher zwingen, die einzelnen Manipulationen, besonders die Seifenwaschung nicht zu kurz zu bemessen. Ein Wechseln der Waschflüssigkeit, wie sie durch die in vielen Kliniken gebräuchlichen Kipp-Becken ja sehr bequem zu machen ist, ist natürlich nöthig, um nicht den alten Unrath immer wieder an die Finger zu bringen. Dann kann ein Einschalten von Alkohol nach Fürbringer folgen, für unbedingt nöthig möchte ich dies aber nicht halten. Endlich das Desinficiren! Sublimat in frischer Lösung erscheint mir doch immer noch als das souveränste Desinficiens. Auf leichtes Einreiben der desinficirenden Flüssigkeit mit der Bürste ist Werth zu legen. Zum Schluss kann noch ein Ausreiben des Subungualraums mit Gaze, die in ein Antisepticum getaucht ist, folgen. Doch diese Technicismen mehr beiläufig: Die beste Hände-Desinfections-Methode zu eruiren, war, — ich wiederhole es — nicht die eigentliche Aufgabe meiner Untersuchung. —

Wie steht es nun nach dem Ergebniss unserer Versuche mit der Beantwortung der eingangs aufgeworfenen Frage, mit der, wie oben auseinandergesetzt, so überaus lästigen Forderung einer längeren oder kürzeren Carenz nach der Berührung mit septischen Stoffen, welche die Geburtshelfer verlangen? Nun, unsere Versuche haben gezeigt, dass die Annahme, die Desinfection einer bewusst oder absichtlich inficirten Hand sei wesentlich schwerer, als die der gewöhnlichen Tagesbeschäftigungs-Hand, nach bacteriologischen Kriterien nicht zutreffend ist. Alles, was frisch auf die Hand gebracht wird, seien es Eiter, Jauche oder Reinculturen von Infectionsorganismen, ist bei entsprechender Waschung und längerem Contact mit Antisepticis gar nicht besonders schwer wegzuräumen; den zähesten Widerstand leisten gerade die alten bacteriellen Stammgäste der verschiedenen Schlupfwinkel

der Hand und dass darunter auch auf sog. „normalen“ Händen, selbst solchen, die nicht kürzlich oder niemals mit Leichentheilen oder mit vom kranken Menschen stammenden „septischen“ Stoffen zu thun gehabt haben, auch pyo- und septogene Keime sich befinden können, habe ich oben durch Zeugnisse belegt. Allerdings wird man ja ohne weiteres zugeben müssen, dass die Gefahr, unter das meist harmlose Bacteriengesindel in den verborgenen Schmutzwinkeln unserer Handoberfläche auch die gefährlichen Einbrecher der Eiterung, Sepsis und Pyämie einzuführen, in dem Maasse wachsen muss, je häufiger und ausgiebiger die Hand der Berührung mit eitrigen, septischen und pyämischen Stoffen ausgesetzt wird und auch das soll ohne weiteres zugestanden werden, dass die direct aus specifischen Krankheitsstoffen stammenden pyogenen und septogenen Bacterien gemeinhin einen höheren Grad von Virulenz besitzen werden, als diejenigen, welche indirect — mit dem Staub oder allem sonstigen „Schmutz,“ den wir täglich mehr oder minder unbewusst anfassen und der eine grosse Zahl von pathogenen Bacterienkeimen, darunter solche der gefährlichsten Sorte enthält, (Eiterung, Erysipel, Pyämie, malignes Oedem, Tetanus!) — auf unsere Hautoberfläche und speciell in deren, der Reinigung nicht leicht zugänglichen Ecken und Winkel gelangen werden. Aber was beweist dies für die Nothwendigkeit der geburtshilflichen Abstinenz? Offen heraus gesagt: Gar nichts! Denn gegenüber diesen Momenten der grösseren Gefahr, welche an und für sich die bewusst und absichtlich „inficirte“ Hand vor der „gewöhnlichen“ involvirt, ist die Maassnahme einer Abstinenz von 1mal (oder auch mehr mal) 24 Stunden nach vollzogener Infection der Hände ganz und gar machtlos. Was hat man zur Begründung dieser Maassregel denn angeführt oder was könnte man allenfalls dafür anführen? Nun — vorerst wohl die Voraussetzung, dass sich der gebildete Mensch, abgesehen von der ersten Waschung gleich nach der Contamination, innerhalb der nächsten 24 oder 48 Stunden mindestens noch einmal oder wahrscheinlich mehrere Male die Hände waschen werde. Diese Voraussetzung will ich gewiss nicht angreifen. Aber ist es nach den schon früher bekannten und durch meine Untersuchung erweiterten Erfahrungen anzunehmen, dass diese gewöhnlichen Hände-Waschungen etwaige in die vielgenannten Schlupfwinkel an und unter dem Nagel gerathenen pathogenen Bacterien ausreichend beseitigen werden? Sicherlich nicht! Dazu bedarf es denn doch eines expressen zweckmässigen Hände desinfections-Verfahrens. Mittels eines solchen gelingt es aber auch ohne jede Abstinenz die contaminirtesten Hände von den betreffenden specifisch-pathogenen Keimen zu säubern, wie unsere obigen

Versuche beweisen. Wozu also das Warten? Eine zweckmässige Händedesinfection kann einerseits, trotz noch sovieler vorhergegangener gewöhnlicher Waschungen, vor dem Touchiren etc. in keiner Weise entbehrt werden, sie leistet andererseits das Nöthige und überhaupt zur Zeit Erreichbare auch ohne vorausgegangene gewöhnliche Tageswaschungen. Letztere sind also für den in Rede stehenden Zweck überflüssig, mithin natürlich auch das „Warten," wenn dieses keinen andern Grund haben sollte, als diesen. Was für ein anderer Grund liesse sich aber sonst wohl noch zu Gunsten der Maassregel des Wartens, der „Abstinenz", geltend machen? Ich für meinen Theil wüsste beim besten Willen keinen weiteren aufzufinden. Sollte etwa die Meinung vorschweben, dass die mit dem Warten verbundene längere Eintrocknung der an die Hand gebrachten pathogenen Keime deren Lebenskraft und Virulenz abschwäche, so dass sie erstens leichter durch die Desinfection zu vernichten und zweitens, falls sie etwa trotz des angewandten Händedesinfectionsverfahrens lebend auf der Hand zurückblieben, nicht mehr, oder wenigstens nicht mehr so schwer zu inficiren im Stande wären, so würde diese Vorstellung nicht den festen Boden der modernen bacteriologischen Erfahrungsthatsachen unter sich haben. Zuvörderst wäre schon gegen diese Vorstellung einzuwenden, dass durch das Eintrocknen, speciell im Unternagelraum und den Nagelfalzen, der Mechanismus der Desinfection eher erschwert als erleichtert werden dürfte. Aber dann vor Allem haben wir eben sehr zahlreiche Beweise, dass eine Eintrocknung von einem oder mehreren Tagen den hier in Betracht kommenden Mikroorganismen unter viel ungünstigeren Bedingungen gar nichts schadet, sondern sie bei voller Virulenz lässt. Gegen Choleraspirillen vielleicht wäre dieser Gesichtspunkt zuzugestehen, aber gerade für die Bacterien der Wundinfectionskrankheiten ist die Hoffnung auf Vernichtung durch ein- bis mehrtägige Eintrocknung völlig illusorisch. Dass Milzbrandsporen sich Jahre lang, an Seidenfäden angetrocknet, keimungsfähig und vollvirulent erhalten, ist eine bekannte Thatsache. Doch auch die pyogenen Mikrobien erhalten sich unter bedeutend ungünstigeren Bedingungen, als es der Verbleib in dem doch immerhin noch als ein „Nährboden" zu erachtenden Schmutz des Subungualraumes ist, so z. B. am Deckglas angetrocknet 10 Tage entwicklungsfähig[23]. Holst[24] hat Streptokokken — die hauptsächlichen Erreger des Kindbettfiebers! — wenn er sie im kokkenhaltigen Eiter an der Luft eintrocknen liess, noch nach 4½ Monaten keimfähig und krankheitserregend gefunden; im Schwefelsäure-Exsiccator waren sie unter denselben Verhältnissen noch nach 8 Monaten am Leben. Aehnliche Befunde theilte schon früher

auch Tricomi[25] mit, der die Eiterkokken fast 3 Monate lang der Eintrocknung Widerstand leisten sah. Die Abstinenz müsste danach mindestens auf ein halbes Jahr durchgehalten werden, wenn man sicher sein wollte, die bei einer Section, Operation etc. auf die Hand gelangten Keime auf dem Wege der Eintrocknung um's Leben zu bringen. Ebensowenig wie biologisch wird physikalisch von der Eintrocknung durch die Wartezeit eine Befreiung der Hände von Infectionskeimen zu erhoffen sein: Dass der eingetrocknete Fingernagelschmutz als Staub in das Luftmeer abfliesst, und noch dazu in so kurzer Zeit, wird wohl Niemand ernstlich annehmen wollen. Der einzig rationelle Weg, die einzig zweckmässige Methode, die Hand von den an ihr haftenden Bacterienkeimen zu säubern, ist und bleibt ein nach allen Regeln der modernen Antiseptik durchgeführtes Hände-Desinfectionsverfahren. Ein solches wird aber unbedingt vor jeder Touchirung etc. auch der gewöhnlichen Tageshand gegenüber angewendet werden müssen, da auch diese infectiöse Keime enthalten kann; wird aber ein solches Verfahren angewendet, dann ist es gleichgültig ob die Hand vorher „rein" oder unrein, „septisch" oder nicht septisch ist, da eine Erschwerung der Desinfectionsleistung durch eine selbst kurz zuvor erfolgte Contamination der Hände mit septischen und infectiösen Materialien, wie unsere Versuche beweisen, nicht herbeigeführt wird. Die Frage nach der Nothwendigkeit der geburtshilflichen Abstinenz ist nach alledem vom bacteriologischen Standpunkt aus nur zu verneinen. Es wäre mithin wohl an der Zeit, die praktischen Consequenzen aus dieser wissenschaftlichen Erkenntniss zu ziehen und die Schranke fallen zu lassen, die in so empfindlicher Weise den medicinischen Unterricht auf der Hochschule stört, und das Gewissen des praktischen Arztes unnöthig beunruhigt. Wenn den Vertretern der Geburtshilfe und Gynäkologie das Ergebniss meiner Laboratoriumsexperimente nicht die genügende Garantie bieten sollte dafür, dass sich die Dinge in praxi ebenso verhalten würden, wie im bacteriologischen Experimente, wenn sie, mit anderen Worten, Zweifel hegen sollten, ob die unmittelbar nach einer directen Contamination mit putriden etc. Stoffen desinficirte Hand, die sich nach meinen Experimenten als nicht mehr infectionsfähig für Culturplatten und Versuchsthiere erwiesen hat, diese Gefahrlosigkeit auch besitzen würde gegenüber einer Touchirung der schwangeren Genitalien oder dem Contact mit sonstigen frischen Wunden, so würde hiergegen erstens geltend zu machen sein, dass, wie ich schon oben näher angeführt habe, in meinen Experimenten der Desinfectionserfolg auf eine so strenge Probe gestellt

wurde, wie sie die Praxis kaum jemals fordern dürfte, indem eine so ausgiebige Aussaat der Contenta des Unternagelraums etc. auf die für die Infection empfänglichen Theile, wie sie in meinen Experimenten durch die energische Ausraspelung der Subungualrinne mittels eines eisernen Instrumentes geschah, in praxi selbst durch die gewaltsamste Touchirung nicht wohl zu Stande kommen könnte, und daher, wenn sich dieser äusserst strengen Prüfungsmethode gegenüber die Hände, die kurz zuvor mit den virulentesten Materialien in crassester Weise contaminirt worden waren, nach vollzogener Desinfection als vollständig befreit von den betreffenden specifisch-pathogenen Keimen für die empfindlichsten Culturmedien, für die empfänglichsten Thiere erwiesen, kein Grund ersichtlich ist, weshalb derartig contaminirte Hände nach entsprechender Desinfection nicht auch unschädlich für den prüfenden Culturboden frischer menschlicher Wunden beim Touchirungsacte etc. sein sollten. Weiterhin aber wäre jenem Zweifel gegenüber darauf hinzuweisen, dass ganz analoge Experimente, wie ich sie im Laboratorium mit künstlichen Culturmedien und Versuchsthieren angeführt, in praxi schon gemacht sind und zwar von Chirurgen ersten Ranges, die gewiss nicht in dem Rufe stehen, es mit der Antisepsis leicht zu nehmen. v. Bergmann und Schönborn halten im Sommer ihren Operationskurs an der Leiche Morgens von 6-8 Uhr und tragen durchaus kein Bedenken, sofort nachher die verschiedensten Operationen vorzunehmen. Schönborn[26] äussert sich hierüber, wie folgt: „Während meiner Thätigkeit in Königsberg hielt ich im Sommer den chirurgischen Operationskurs an Leichen, Morgens von 6-8 Uhr. Soweit wie möglich, vermied ich es allerdings an solchen Tagen, an denen ich morgens Operationskurs gab, dann am Vormittage eine Laparatomie zu machen; öfters war dies aber nicht zu umgehen; ich musste es doch thun. Der Wundverlauf solcher Fälle wich in nichts von dem Verlauf derer ab, die ich im Winter, wo ich mit Leichen nur ausnahmsweise in Berührung kam, ausführte.“ Es kann hiergegen nicht der Einwand erhoben werden, dass einzelne Männer, wie v. Bergmann und Schönborn und andere Aerzte, deren antiseptische Technik eine souverän ausgebildete sei, dieses Wagniss wohl übernehmen könnten, nicht aber der gewöhnliche Arzt und vollends nicht der Student, letzterer um so weniger, als er ja nicht, wie jene Männer und der fertige Arzt, die Verantwortung für die Folgen seiner etwaigen gefahrbringenden Handlungen in der Klinik trage, diese Verantwortung vielmehr allein den Directoren der klinischen Anstalten zufiele, welche daher bei den studentischen Manipulationen die grösstmöglichen Vorsichtsmassregeln anwenden lassen müssten. Letzteres

ist allerdings gewiss richtig, aber die Vorsichtsmaassregel, die hier allein Werth und Nutzen hat, ist, wie unsere Untersuchungen ergeben haben, ein zweckmässiges und sorgfältig überwachtes Händedesinfectionsverfahren, nicht jedoch die Maassregel der „Abstinenz", die wie wir gesehen haben, ohne ein solches Händedesinfectionsverfahren ganz zwecklos und mit einem solchen — überflüssig ist. Wenn trotz aller Genauigkeit der Vorschriften und aller Sorgfalt in der Ueberwachung ihrer Ausführung seitens der Studirenden, nicht zu erwarten und zu erreichen sein wird, dass sich der Student vor den geburtshilflichen Manipulationen seine Hände mit derselben Meisterschaft desinficirt, wie ein erster Chirurg oder Geburtshelfer, so ist diesem, in der Unvollkommenheit jedes Anfängerthums begründeten und daher gewiss mutatis mutandis nicht blos die geburtshilflichen Lehrsäle treffenden Uebelstand sicherlich nicht dadurch wirksam abzuhelfen, dass man die Studenten, wenn sie sich zuvor mit pathologisch-anatomischen oder chirurgischen Uebungen, die doch für sie ebenfalls sehr wichtig sind, beschäftigt haben, auf 24 oder 48 Stunden oder noch länger von den geburtshilflichen Uebungen absperrt. Denn durch diese Prohibitivmassregel werden selbstverständlich die Studirenden nicht gelehriger oder geschickter in der Kunst der Händedesinfection gemacht werden, als sie es ohne dieselbe sind und dass die Desinfection als solche durch das Warten leichter gemacht würde — diese Vorstellung muss, wie ich genügend gezeigt zu haben glaube, gänzlich fallen gelassen werden. Möglichst genaue Vorschriften im Desinficiren der Hände, möglichst strenge Ueberwachung des Desinfectionsverfahrens vor den anzustellenden Manipulationen an den Kranken, fortgesetzte Bemühungen, das Händedesinfectionsverfahren überhaupt immer noch vollkommener und sicherer auszubilden, als es bisher ist — das sind die rationellen und wirksamen Prohibitivmaassregeln gegen die Herbeiführung septischer etc. Infectionen durch ungenügend gereinigte Hände der Studierenden, nicht aber die Maassregel der „geburtshilflichen Abstinenz", welche nur andere wichtige Fächer der Medicin schädigt, ohne der Geburtshilfe zu nützen.

Wenn meine Untersuchungen Anregung geben würden, den aus denselben abzuleitenden und soeben ausgesprochenen Grundsätzen praktische Geltung zu verschaffen, so würde ich mich für die denselben gemidmete Mühe reichlich belohnt fühlen. Denn bis jetzt scheint mir die von Fürbringer in seiner einschlägigen Arbeit ausgesprochene Annahme, dass die Forderung der Carenz von Seiten der Geburtshelfer „mehr und mehr verklinge", nicht zur That geworden.

Ich kann jedoch das Thema der „geburtshilflichen Carenz" nicht

verlassen, ohne eine damit in näherer Beziehung stehende andere wichtige Frage der geburtshilflichen Theorie und Praxis berührt zu haben. Die Aufstellung jener Massregel fusst auf der Annahme, dass die ganz überwiegende Mehrzahl der puerperalen Infectionen durch den mit Infectionskeimen beladenen touchirenden Finger hervorgerufen werden. Es soll ja auch gar nicht bestritten werden, dass die ungenügende Desinfection der touchirenden Hand mit eine der häufigsten Gelegenheitsursachen für die Entstehung der puerperalen Infectionsprocesse abgiebt. Aber die anderen Möglichkeiten der Infection sind doch auch zu berücksichtigen und unseres Erachtens in weit höherem Grade, als es von Seiten vieler Geburtshelfer noch heutzutage geschieht. Selbst Semmelweiss, der doch gewiss Grund hatte, den von ihm zuerst nachgewiesenen Infectionsweg zu betonen, ist nicht entfernt so weit gegangen, den Finger des Arztes einzig und allein alle Schuld beizumessen. „Bei der Infection, so sagt Semmelweiss[27], wird der Stoff am häufigsten allerdings durch die untersuchenden, operirenden Hände, aber auch durch Bettwäsche, Schwämme, Bettschüsseln, Instrumente übertragen. Auch eine Infection durch die Luft ist möglich.“ Und wer wollte leugnen, dass die genannte Dinge mehr oder minder häufig mit der Wöchnerin in Berührung kommen, und dass auch sie einmal, trotz aller Sorgfalt, nicht keimfrei und mit Infectionskkeimen behaftet sein können, ebenso gut wie die Hände. Sogar Infection durch die Luft giebt Semmelweiss zu und in der That wird man dem zustimmen müssen, seitdem namentlich die pyogenen Staphylokokken aber auch die pyogenen Streptokokken in der Luft, insbesondere der von Krankensälen sicher nachgewiesen sind[1]. Also selbst diejenigen, welche allein die directe Infection von aussen als Quelle der puerperalen Infectionen anerkennen, werden zugeben müssen, dass sich dieselbe noch anderer Vehikel bedienen kann, als des untersuchenden Fingers. Nur wenige klinische Thatsachen mögen zum Beweise hierfür eine Stelle finden. v. Szábo[28], ein Gegner der gleich zu besprechenden „Selbstinfection,“ muss nach seinen Tabellen selbst constatiren, dass auch zu Zeiten, wo wegen einiger Fälle von Kindbettfieber die Digitaluntersuchung ganz ausgesetzt worden war, noch lange das Puerperalfieber weiter anhielt, obgleich gar nicht mehr innerlich untersucht wurde. Da ist der allgemeine Sündenbock, der touchirende Finger, denn doch nicht mehr anzuschuldigen, es müssen hier vielmehr andere Infectionsquellen den Fortgang der Epidemie vermittelt haben.

Muss denn nun aber jede puerperale Infection durch directe In-

[1]) Vgl. desbez. besonders die neuesten wichtigen Untersuchungen von Haegler (Bruns' Beiträge z. Chirurgie Bd. IX, 1892, Heft 3).

fection von aussen angeregt sein, durch directen Contact der Genitalien der Gebärenden oder Wöchnerin mit unreinen Fingern oder sonstigen äusseren Infectionskeimträgern? Bis vor Kurzem waren allerdings wohl die meisten Geburtshelfer dieser Ansicht; in neuerer Zeit wird aber die Zahl derjenigen Forscher immer grösser, welche noch einen anderen wichtigen Infectionsmodus für die Entstehung der puerpalen Processe neben demjenigen durch äussere Contagion anerkennen, nämlich den Modus der sog. „Selbstinfection". Ahlfeld in erster Linie, neben ihm aber auch Hofmeier, Fritsch, Kaltenbach, Kehrer u. A. sind energisch für die Bedeutung dieses Infectionsmodus eingetreten. Fritsch[29] steht nicht an zu behaupten, dass heutzutage — damit meint er jedenfalls, wo man gelernt hat, die Hände, Instrumente etc. zu desinficiren — die „Selbstinfection" (in dem jetzt gebräuchlichen Sinne des Worts) der häufigste Infectionsmodus ist. Unter „Selbstinfection" verstehen wir gegenwärtig denjenigen Modus der Infection, wo letztere ohne Schuld eines Dritten, also nicht durch Einimpfung von Keimen, die an ungereinigten Händen oder Instrumenten oder sonstigen Dingen, die in Berührung mit den Genitalien der Kreisenden oder Wöchnerin gebracht werden, entsteht, sondern durch das Eindringen von Infectionskeimen vermittelt wird, die schon ante oder intra partum in dem Genitalkanal der Schwangeren vorhanden resp. spontan dahin gelangt waren. Allgemein bekannt ist ja die Thatsache, dass Semmelweiss zuerst den Begriff der „Selbstinfection" neben demjenigen der Infection durch äussere Contagion formulirt hat. „In allerdings seltenen Fällen, — sagt Semmelweiss (l. c.) — entsteht die Zersetzung des organischen Stoffes innerhalb der Grenzen des erkrankten Organismus — Selbstinfection. Die Quellen der Selbstinfection sind Wochenfluss, Blutgerinnsel, Decidua- und Eihautreste, gequetschte nekrrotisirende Gewebsteile u. a." In dem Sinne freilich, wie Semmelweiss sich die Sache dachte, dass sich der Wochenfluss, die Blutgerinnsel etc. von selbst zersetzten und infectiös würden, giebt es natürlich eine „Selbst"-Infection ebensowenig, wie etwa eine spontane Zersetzung des Fleisches, der Butter u. s. w. Aber man thäte dem grossen Wiener Ceburtshelfer sehr Unrecht, wenn man ihm dieses theoretischen Irrthums wegen das Verdienst nehmen wollte, die Fälle von „Selbstinfection" praktisch erkannt und gewürdigt zu haben. Damals glaubte noch fast alle Welt an die „Spontanëität" der Zersetzungen; die Thatsache, dass Gährung, Fäulniss und Infection Wirkung der Lebensthätigkeit von specifischen Mikroorganismen sei, gelangte erst weit später zu allgemeiner Anerkennung. Nachdem letzteres geschehen, konnte natürlich auch von einer „Selbst-

infection" nur insoweit die Rede sein, als dabei die Annahme zu Grunde gelegt wurde, dass die Fäulniss oder Infection erregenden Mikrobien von selbst, d. h. nicht durch Import mittels unreiner Hände, Instrumente etc., in den Genitalkanal der Schwangeren, Gebärenden oder Wöchnerin gelangt seien. Diese Annahme ist neuerdings durch ganz feststehende Thatsachen gestützt worden, nämlich durch den directen Nachweis von pathogenen Mikroorganismen, speciell den pyogenen Kokken, seitens der bekannten Untersuchungen von Bumm, Doléris, Döderlein, Steffeck u. A. Die genannten Untersucher haben im Schleim der Vagina und der Cervix gesunder Schwangerer die pyogenen Staphylo- und Streptokokken gefunden und zwar keineswegs etwa nur als ausnahmsweisen Befund. Winter[30] z. B. fand den Staphylok. pyog. aureus in der Hälfte der Zahl der untersuchten Fälle. Steffeck[31] — auf dessen neuerliche, ganz besonders belangreiche und einwandsfreie Untersuchungen hier speciell hingewiesen sein möge — fand an der gleichen Stelle unter gleichen Verhältnissen auch den gefährlichen Streptokokkus pyogenes. Wie die Mikroorganismen dahin kommen, ist ja nicht so ganz leicht zu sagen, selbstverständlich von aussen, also wahrscheinlich mittels der Luft, mit dem Staub, durch die Berührung mit Kleidungsstücken. Auf einen anderen, gleichfalls nicht „ganz ungewöhnlichen" Weg dürfte der Befund von Tommasoli[32] hinweisen, der im gesunden Präputialschleim des Mannes neben verschiedenen saprophytischen Bacterien die constante Gegenwart der pyogenen Strepto- und Staphylokokken nachwies. Allerdings scheinen sich die in der Scheide gefundenen Mikroorganismen für gewöhnlich in dem Zustand einer gewissen Abschwächung bis Avirulenz zu befinden, aus dem sie aber, durch die puerperalen Verhältnisse — das Lochialsecret ist ja ein trefflicher Bacteriennährboden — in bessere Ernährungsbedingungen gebracht, zu voller Infectionskraft sich erheben können. Besonders wird das der Fall sein, wo Stagnation des Lochialsecretes oder Retinenz von Theilen von Eihautresten statt hat, welche Momente schon Semmelweiss, ohne die maassgebende Bedeutung der Mikroorganismen hierbei zu ahnen, sehr richtig in ihrem Belange für die „Selbstinfection" erkannt hat. Dass solche besondere Umstände, solche „prädisponirende" Ursachen hinzutreten müssen, ist ja selbstverständlich, sonst müsste man mit Recht fragen, warum nicht jeder gewöhnliche Dammriss Anlass zu septischer Infection giebt.

Auf Grund dieser Erfahrungen über das häufigere Vorhandensein der das Puerperalfieber erregenden pathogenen Mikroorganismen in Scheide und Cervicalkanal gesunder Frauen, namentlich im schwangeren

Zustande derselben, erscheinen die Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Digitaluntersuchungen und instrumentellen Eingriffen an den weiblichen Genitalien während der Schwangerschaft und besonders der Geburtsperiode in einem ganz neuen Lichte. Es ist nämlich hiernach leicht möglich, dass diese präexistirenden pathogenen Keime der Vagina und der Cervix durch den untersuchenden Finger oder das Instrument in höher gelegene Theile des Genitalkanals verschleppt, ja bei gewaltsamem Operiren sogar in das vulnerable Endometrium hinein oculirt werden. Auf diese Weise kann der touchirende Finger, der sein Lebtag nicht mit Leichen oder Eiter in Berührung gekommen und nach allen Regeln der Kunst „aseptisch" gemacht worden, sowie das keimfreieste Instrument schwere puerperale Infectionen veranlassen, ohne dass den Untersucher, den Operateur hierbei die geringste Schuld trifft. Es liegt hier offenbar ein ganz analoges Verhältniss vor, wie bei dem Katheterisiren der Blase, dessen gelegentlich üble Folgen (septische Cystitis) man vielfach gewiss mit Unrecht dem Operateur, d. h. seinem vermeintlich ungenügend gereinigten Instrument, zur Last gelegt hat. Der denkbar reinste Katheter kann eine septisch-eitrige Cystitis unter Umständen dadurch veranlassen, dass er die in der Urethra posterior zufällig angesammelten pyogenen Keime in die Blase hineinschiebt. Es ist demgemäss als ein dringendes Postulat der geburtshilflichen Hygiene zu betrachten, bei Schwangeren häufige prophylaktische Ausspülungen der Scheide mit desinficirenden Flüssigkeiten vornehmen zu lassen, wie dies ja auch thatsächlich bereits in vielen Kliniken geschieht. Wie gute Erfolge die prophylaktische Scheidendouche aufzuweisen hat, geht u. a. namentlich aus der Statistik von Hofmeier[33] hervor, die den besten an Unterichtsanstalten erreichten gleichsteht, trotzdem dass an Hofmeier's Klinik in einer Ausdehnung von Seiten der Studirenden „touchirt" wird, wie nirgends anderswo: In den 3 Jahren der Statistik haben über 2000 Studenten und noch 117 Hebammenschülerinnen an demselben Material Unterricht erhalten und innerlich untersucht!

Ziehen wir nach alledem das Facit aus unseren Untersuchungen und Erwägungen, so ergiebt sich, dass eine rationelle und wirksame Prophylaxe des Wochenbettfiebers in Gebäranstalten nicht in der zur Abwehr der den Wöchnerinnen drohenden Infectionsgefahren nutzlosen „geburtshilflichen Abstinenz", sondern, neben strenger Durchführung der allgemeinen Salubritäts- und Desinfectionsmaassnahmen (hinsichtlich welchen Punktes ja unsere modernen geburtshilflichen Kliniken sämmtlich als Musteranstalten gelten dürfen und deren Wahrnehmung sie wohl zum grössten Theil ihre, gegenüber der Vergangenheit glänzenden

Resultate in der Verhütung resp. Herabsetzung der Puerperalfiebermortalität verdanken), zu suchen ist in Einführung eines möglichst vollkommenen und sorgfältig überwachten Händedesinfectionsverfahrens vor den geburtshilflichen Manipulationen und in der möglichst ausgiebigen Anwendung der prophylaktischen Scheidendouche.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Baumgarten für die Anregung zu der vorliegenden Untersuchung und für das lebhafte Interesse, das er an dem Gange derselben genommen, meinen herzlichsten Dank auszusprechen, ebenso Herrn Dr. Czaplewski für seine hilfreiche und liebenswürdige Unterstützung bei der Anstellung der Experimente.

Literaturverzeichniss.

1) Nach einer Tabelle in Madlener, Die puerperalen Todesfälle der Münchener Frauenklinik 1887-1891. München 1892.
2) Centralblatt f. klinische Medicin 1885.
3) Archiv f. klinische Chirurgie Bd. XXII, 1885: Gärtner und Plagge, Die desinficirende Wirkung der wässerigen Carbolsäurelösung.
4) Deutsche med. Wochenschrift 1885. No. 22: Kümmel. Die Contact- und Luftinfection in der Chirurgie. Ibidem 1886, No. 17: Wie soll der praktische Arzt seine Hände reinigen?
5) Centralblatt f. klinische Medicin 1885, No. 18: Forster, Wie soll der Arzt seine Hände reinigen?
6) Kümmell: Deutsche med. Wochenschrift 1886, No. 17.
7) Fürbringer, P., Untersuchungen und Vorschriften über die Desinfection der Hände des Arztes etc. Wiesbaden 1888.
8) Roux et Reynès: Comptes rend. de l'acad. des sciences de Paris t. CVII, 1888: Sur une nouvelles méthode de désinfection des mains du chirurgien.
9) Landsberg, P., Zur Desinfection der menschlichen Haut mit besonderer Berücksichtigung der Hände [Dissert.]. Breslau 1888.
10) Vergl. hierüber die Polemik zwischen P. Fürbringer in der Deutschen med. Wochenschrift 1888, No. 48 und P. Landsberg ibidem 1889, No. 2.
11) Boll: Deutsche med. Wochenschrift 1890, No. 17.
12) Preindlsberger, J., Zur Kenntniss der Bacterien des Unternagelraumes und zur Infection der Hände. Wien 1891, Hölder.
13) Berliner klin. Wochenschrift 1889, No. 36 u. 37: Geppert, Zur Lehre von den Antesepticis.
14) Mittmann: Virchow's Archiv Bd. CXIII.
15) Zeitschr. f. Hygiene Bd. VI, 1889, p. 1: v. Esmarch, Das Schicksal der pathogenen Mikroorganismen im todten Körper.
16) Petri: Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. VII, 1891.
17) Grawitz: Virchow's Archiv Bd. CX.
18) Deutsche med. Wochenschrift 1885: Cordua, Wie soll der Arzt seine Hände desinficiren.

19) Bizzozero: Virchow's Archiv Bd. XCVIII.
20) Turina: Baumgarten's Jahresbericht f. pathogene Mikroorganismen Bd. VI, 1890, p. 562.
21) Murgia: Ibidem Bd. VI, 1890, p. 569.
22) Bockhart: Ibidem Bd. III, 1887, p. 20.
23) Cf. Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie, Capitel: Pyogene Kokken.
24) Holst: Baumgarten's Jahresbericht Bd. VII, 1891, p. 24.
25) Tricomi: Ibidem, Bd. III, 1887, p. 12.
26) Schönborn, C., Der neue Operations- und Hörsaal der chirurgischen Universitätsklinik in Würzburg [Rede zur Eröffnung]. Wiesbaden 1890.
27) Hegar, Ignaz Philipp Semmelweiss. Freiburg 1882, Mohr.
28) Szábo, D., Zur Frage der Selbstinfection. Leipzig 1889.
29) Deutsche med. Wochenschrift 1888, Fritsch, Zur Klärung der Puerperalfieberfrage.
30) Winter, G., Die Mikroorganismen im Genitalkanal der gesunden Frau (Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. XIV, 1888 Heft 2).
31) Steffeck, Bacteriologische Begründung der Selbstinfection (Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. XX, 1891).
32) Tommasoli, Studi sulla Balanoposthite ricorrente (Giornale ital. delle mal. ven. e della pelle 1888, II).
33) Deutsche med. Wochenschrift 1891, No. 49: Hofmeier, Zur Prophylaxis der Wochenbetterkrankungen.

Ein Beitrag zur Lehre vom Lupus-Carcinom (Tuberculo-Carcinom).

Beschreibung eines Falles von ‚Tuberculo-Carcinom' des Kehlkopfs.

Von

Dr. med. Wilhelm Crone,
aus Scheessel (Hannover).

Lupus und Carcinom wurden in früheren Zeiten als zwei einander sehr nahe stehende Krankheitsformen betrachtet. Die beiden gemeinsame Eigenschaft, das gesunde Gewebe zu vernichten, welche schon in den Namen zum Ausdruck gelangen sollte, war für diese Ansicht massgebend, und von diesem Gesichtspunkte aus wurden beide Affectionen in enge Beziehung zu einander gebracht. Von den verschiedenen Formen des Carcinoms kommt hier besonders das oberflächliche Hautcarcinom in Betracht, welches sowohl im äusseren Aussehen, als auch im klinischen Verlauf die grösste Aehnlichkeit mit einem lupösen Geschwüre darbieten kann. Selbst neuere Beobachter waren über das Wesen dieser Krankheitsformen sehr im Unklaren, weil es an genügenden histologischen Untersuchungen fehlte. Erst nachdem Virchow's Lehren und Arbeiten über die „krankhaften Geschwülste"[1] bekannt geworden waren, konnten beide Processe von einander getrennt werden. Virchow gab dem bis dahin wesentlich klinisch gefassten Krankheitsbegriff des Lupus eine pathologisch-anatomische Grundlage, indem er erkannte, dass derselbe zu den neoplastischen Processen gehöre und auf Grund seines histologischen Baues den Granulationsgeschwülsten zuzurechnen sei. Dabei übersah er jedoch nicht, dass neben dem Granulationsvorgange im Bindegewebe der Haut auch Wucherung der epithelialen Gebilde vorkommen könne. Von einer eigentlichen Wucherung der Epidermis resp. des Deckepithels in die Tiefe, wie sie später von anderen Autoren beobachtet wurde, erwähnt er jedoch nichts, sondern er spricht nur von dem Vorkommen kleiner weisser Anschwellungen, die aus vergrösserten Talgdrüsen beständen[2]. Anderemale sähe man, zuweilen ganz dicht unter der Oberfläche, kleine runde

weisse glitzernde Punkte oder Körner von vollständigem Perlglanz, kleine Milien, die in Folge der Verstopfung der oberflächlichen Haarbälge entstanden seien. Ausserdem zeige sich häufiger eine Epithelwucherung am Bulbus des Haares, wodurch dasselbe wie mit einem Buckel behaftet erscheine. Doch lasse sich im Allgemeinen sagen, dass sowohl die eigentliche Epidermis als auch das Rete Malpighi nicht wesentlich an dem lupösen Process betheiligt sei.

Im Gegensatz zu dieser Ansicht Virchow's ging Rindfleisch[3] so weit, der epithelialen Wucherung die erste Rolle zuzuschreiben und den Lupus als ein „Adenom der Talg- und Schweissdrüsen" hinzustellen; eine Auffassung, welche offenbar auf irrthümlicher Deutung der gesehenen Bilder beruhte und die Rindfleisch in den neueren Auflagen seines Lehrbuches selbst zurückgezogen hat.

Friedländer[4] gebührt das Verdienst, den Lupus als eine „Localtuberculose der Haut" erkannt zu haben* und damit dem bis dahin ganz allgemein und auch für genetisch andere Hautaffectionen gebrauchten Begriff des Lupus einen ganz bestimmten einheitlichen Inhalt gegeben zu haben. Dass Friedländer's anfangs viel bekämpfte Auffassung später durch den Nachweis des specifischen Tuberkelbacillus im lupösen Gewebe seitens Koch's die vollste Bestätigung zu Theil wurde, darf als allgemein bekannt angesehen werden.

Nachdem die Wesensverschiedenheit von Lupus und Carcinom erkannt und jedes dieser Leiden für sich bestimmt aus dem anatomisch-histologischen resp. bacteriologischen Merkmalen diagnosticirt werden konnte, war die Erkenntniss der merkwürdigen Thatsache ermöglicht, dass diese beiden ursprünglich als einander nahe stehend betrachteten, später dagegen als vollständig verschieden erwiesenen Processe, der Lupus einerseits und das Carcinom andererseits, doch miteinander combinirt auf gemeinsamem Boden als „Lupuscarcinom" vorkommen können.

Die Zahl der bis jetzt bekannten und veröffentlichten einschlägigen Fälle ist freilich keine grosse, aber doch genügt sie immerhin, zu beweisen, dass diese Combination von Lupus und Carcinom auf gemeinsamem Boden nicht so ganz selten ist. Vielleicht ist diese Combination sogar viel häufiger als im Allgemeinen angenommen wird. Denn abge-

*) Fast allgemein vergessen dürfte wohl sein (auch Friedländer hat offenbar diese Thatsache nicht gekannt), dass Förster in seinem ‚Atlas der mikroskopischen pathologischen Anatomie' (Tafel XXII, mit Text) das Vorkommen von typischen Riesenzellen im Lupusgewebe beschreibt und abbildet, ohne allerdings daraus den ihm und wohl allen seinen Zeitgenossen damals fernliegenden Schluss auf die tuberkulöse Natur des Lupus gezogen zu haben. Baumgarten.

sehen davon, dass viele Fälle von Lupuscarcinom überhaupt nicht publicirt worden sind, kann es unter Umständen doch schwer werden, gewisse Formen des Lupus, die sog. „epitheliomartigen" Formen desselben, auf welche wir noch später zurückkommen werden, vom beginnenden Lupus-Carcinom zu unterscheiden, sodass wohl sicher manche Fälle, die schon ein beginnendes Carcinom auf lupöser Basis darstellten, noch zu dieser Form des sog. „epitheliomartigen Lupus" gerechnet wurden. So fand Essig[5] unter 15 Fällen der Leipziger pathologisch-anatomischen Sammlung, welche von einem hervorragenden Kliniker als „Lupus" diagnosticirt waren, 3 Fälle, die sich durch die mikroskopische Untersuchung als „Carcinome" erwiesen, wahrscheinlich also Lupuscarcinome waren. In den umgekehrten Fehler, einen (epitheliomartigen) Lupus fälschlich für ein (Lupus-) Carcinom zu halten, d. h. also ein Lupus-Carcinom zuviel anzunehmen, wird man dagegen weniger leicht verfallen, weil man bei ausgeprägtem Krebs in der klinischen Beobachtung, auf die manche Autoren freilich ein übergrosses Gewicht gelegt haben, immer eine gewisse Controle besitzt.

Bayha[6] hat es versucht, die bis dahin veröffentlichten Fälle von Lupus-Carcinom aus der Literatur zu sammeln und diesen weitere 5 Fälle hinzugefügt, welche in der hiesigen chirurgischen Klinik zur Beobachtung gekommen waren, sodass ihm im Ganzen 42 Beobachtungen zur Beurtheilung vorlagen. Allerdings musste er einen Theil dieser Fälle aus der Betrachtung ausscheiden, weil sich hier das Carcinom auf dem Boden der Lupusnarbe analog einem gewöhnlichen „Narben-Carcinom" entwickelt hatte, sodass man also von Lupus-Carcinom eigentlich nicht mehr reden durfte, denn der Lupus war ja ausgeheilt. Es konnten also nur diejenigen Fälle verwerthet werden, in denen der Krebs auf dem Boden des noch bestehenden Lupus gewachsen war. Und diese bilden unter den 42 von Bayha angeführten Fällen die Mehrzahl, sodass derselbe daraus den Schluss ziehen zu dürfen glaubt, dass das Carcinom auf noch bestehendem Lupus überhaupt häufiger sei, als auf der Lupusnarbe.

Der Sitz dieser Combinationen ist, der Lieblingsstelle des Lupus entsprechend, meist das Gesicht; aber auch die Extremitäten bleiben, wie vom Lupus überhaupt, so auch von der erwähnten Combination desselben mit Carcinom nicht verschont. Ein Fall von Lupuscarcinom auf irgend einer Schleimhaut scheint bis jetzt nicht beobachtet, resp. nicht publicirt worden zu sein.

In jüngster Zeit hat Karpinsky[7] zwei weitere Fälle von Lupus-Carcinom, welche in der Greifswalder chirurgischen Klinik zur Be-

obachtung kamen, beschrieben und sich im Wesentlichen den Ausführungen Bayha's angeschlossen.

In den Fällen Bayha's und Karpinsky's handelt es sich um unzweifelhafte Carcinome auf lupöser Basis. Nun kann aber der lupöse Process in einer, schon oben erwähnten Form auftreten, bei der es consecutiv zu einer proliferativen Mitbetheiligung des Deckepithels und der epithelialen Anhangsgebilde der Haut kommt, sodass manchmal in vollendeter Weise die Structurverhältnisse des Krebses nachgeahmt werden. Und doch haben wir es hierbei keineswegs mit Carcinom zu thun, da es sich bei dieser mit dem lupösen Process in der Cutis vergesellschafteten Epithelwucherung um einen völlig harmlosen Proliferationsprocess der epidermoidalen Deck- und Drüsen-Epithelien handelt. Waldeyer[8], Thoma[9], Busch[10], Friedländer[11] und Kaposi[12] haben solche Fälle genauer untersucht und beschrieben. Nach Kaposi, dem neuesten Autor unter den Genannten, kommt beim Lupus eine Epithelwucherung in zweifacher Form vor. Während die eine noch in den normalen Typus fällt, indem hier der physiologische Verhornungsprocess noch zum Abschluss gelangt und die verlängerten, durch mächtige Retezapfen von einander getrennten Papillen mit hauthornartig übereinander gethürmten Epidermismassen bedeckt erscheinen, wächst bei der zweiten Form das Rete Malpighi in das lupös erkrankte Gewebe hinein, treibt daselbst mächtige lange Fortsätze, die sich sogar verzweigen und miteinander anastomosiren können, sodass ein ganz complicirtes Wechselverhältniss zwischen Epithel und Grundgewebe zu Stande kommt. Hie und da wurden auch einige Epithelnester von Kaposi inmitten der lupösen Wucherungen gefunden. Die früheren Forscher haben ganz ähnliche Bilder beschrieben. Busch[10] war es, der zuerst dieser besonderen Gestalt des Lupus genauere Aufmerksamkeit geschenkt und ihr einen Namen gegeben, indem er sie als „epitheliomartige Form des Lupus" bezeichnete. Es handelte sich in seinen Fällen um lupöse Erkrankungen besonders der unteren Extremitäten, die mit elephantiastischen Verdickungen einhergingen, bei gleichzeitig vorhandenem ulcerirenden Gesichtslupus. In seinem im Jahre 1872 auf dem ersten Congress für deutsche Chirurgie gehaltenen Vortrage sagt Busch, nachdem er kurz die hauthornartige Wucherung des Epithels an der Oberfläche besprochen hat: „Viel wichtiger ist aber der Unterschied in Bezug auf die Tiefe, in welche sich die Epithelialwucherung erstreckt. Wir sehen ganz wie bei den gewöhnlichen Lupusformen Entartungen, welche nur die oberflächlichsten Cutisschichten eingenommen haben, andere, welche weiter in die Tiefe dringen bis zum sub-

cutanen Gewebe, und endlich auch solche, welche wie der Lupusknoten im Gesichte durch Muskeln und Knorpel bis zum Knochen vordringt, hier durch alle Weichgebilde, welche ihnen in den Weg kommen, hindurchdringen und sich bis in das Periost fortsetzen". Jeder Unbefangene, sagt Busch weiter, dem die entsprechenden mikroskopischen Präparate vorgelegt würden, und der nicht wüsste, woher diese stammten, würde sie als „Stücke eines Epithelioms oder Cancroids" diagnosticiren. Ganz dieselben Bilder, wie sie Busch hier beschreibt, hatten früher schon Waldeyer und Thoma gesehen. Der letztere berichtet (l. c.) von zwei Fällen, die er als „Combination des Lupus mit Epitheliom" bezeichnete; er beobachtete nämlich im Lupusgewebe „verästigte und vielfach anastomosirende Zapfen und Sprossen, die zusammengesetzt sind aus Elementen vom Charakter der Zellen des Rete Malpighi und vielfach concentrische geschichtete verhornte Epidermiskugeln enthalten".

Aus neuester Zeit liegt noch eine einschlägige Mittheilung Garrè's[13] vor, welche in einem Falle von primärem Kehlkopflupus diese atypische Epithelwucherung beobachtete und beschrieb: „Besonders schön war die zapfenartige Wucherung des Schleimhautepithels an der Epiglottis ausgesprochen. Es liegen uns Stellen vor, die durchaus an die Epithelzapfen bei Carcinom erinnern, wie sie Busch beschrieben."

Nach dieser Mittheilung der objectiven Befunde der Autoren drängt sich naturgemäss die Frage auf: Wie ist diese Epithelwucherung bei Lupus zu beurtheilen, welches ist ihre pathologische Bedeutung? Friedländer (l. c. 11) gebührt das Verdienst, die genannte Erscheinung ihrer vermeintlichen Sonderstellung entkleidet und mannigfache Analogien zu diesen, in völlig atypischer Weise im Gebiete lupöser Erkrankungen auftretenden Epithelwucherungen bei verschiedenen anderen Processen gefunden zu haben. So beobachtete Friedländer Epithelwucherungen ganz ähnlicher Art wie bei Lupus: in Fistelgranulationen, in der Haut bei Lepra, bei Elephantiasis papillaris, in der Lunge bei Phthisis als vom Bronchialepithel ausgehende, in die Bronchialwand und das benachbarte entzündlich infiltrirte Gewebe eindringende Wucherungen, in der Leber bei Cirrhose als Gallengangswucherungen (die auch schon andere Beobachter gesehen und beschrieben, aber anders gedeutet hatten) etc. Friedländer fasst in allen diesen Fällen das Epithel als secundäre „atypische Epithelwucherung" auf, „welche überall da eintreten kann, wo innerhalb oder in unmittelbarer Nachbarschaft der das Epithel tragenden Membranen Neubildungsvorgänge sich abspielen, welche zur Bildung von Granulationsgewebe oder von spe-

cifischer Tumorsubstanz führen". Trotz der krebsähnlichen mikroskopischen Bilder, welche diese secundären „atypischen Epithelwucherungen" nach Friedländer hervorrufen können, haben sie doch niemals, nach Ansicht dieses Forschers, mit Krebs das geringste zu thun, es sind vielmehr ganz unschuldige Epithelproliferationen, denen jegliche pathologische Bedeutung abgeht. Diese Ansicht Friedländer's möchte ich nun aber doch nicht ohne weiteres für alle Fälle unterschreiben, namentlich nicht für die uns hier speciell interessirenden epitheliomähnlichen Wucherungen beim Lupus.

Da nachgewiesen ist, dass es Fälle von Lupuscarcinom, d. h. also Fälle von echtem Carcinom, welche sich auf lupöser Basis entwickeln, giebt, da ferner feststeht und von Friedländer selbst urgirt wird, „dass in den weitaus meisten Fällen von Lupus jede Epithelwucherung in die Tiefe hinein fehlt," so wird man unbedingt in jedem Falle von Lupus, in welchem sich bei der mikroskopischen Untersuchung atypische epidermoidale Wucherungen in der lupös erkrankten Cutis finden, die Möglichkeit des Vorhandenseins eines Lupuscarcinoms in Erwägung zu ziehen haben. Dass man mit Rücksicht auf die erwähnten Busch'schen Beobachtungen über „epitheliomartigen" Lupus einerseits, auf Friedländer's Ermittelung andererseits, dass thatsächlich vielfach die von ihm beschriebenen „atypischen Epithelwucherungen" pathologisch indifferente Neoplasien sind und bleiben, ganz davon Abstand nehmen müsse, am histologischen Präparate zu entscheiden, ob ein Carcinom oder nur eine unschuldige „atypische Epithelwucherung" vorliege, man vielmehr in solchen Fällen das „klinische Bild" hinzuzunehmen, den weiteren „klinischen Verlauf" abzuwarten habe, der zeigen müsse, ob das Ding die „klinischen Charaktere" eines Carcinoms habe oder annehmen werde, eine Ansicht, die Busch und auch Friedländer vertreten haben, muss entschieden bestritten werden. Erstens wird in den weitaus meisten Fällen die Diagnose „Carcinom" durch die pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung ohne jede Rücksichtnahme auf das klinische Verhalten mit Sicherheit zu stellen sein, worüber wohl alle pathologischen Anatomen einig sein dürften*; in den seltenen Ausnahmefällen, wo die genaue pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung unentschieden lassen muss, ob (beginnendes) Carcinom oder ev. nur eine unschuldige „atypische Epithelwucherung" vorliegt, wird die bestehende Unsicherheit durch die rein klinische,

*) Es versteht sich hierbei von selbst, dass dem pathologischen Anatomen hierzu entweder der gesammte Erkrankungsbezirk oder zur Beurtheilung ausreichende Theile desselben zur Verfügung stehen müssen. Baumgarten.

noch so lange fortgesetzte Beobachtung gewiss nur in den allerseltensten Fällen gehoben. Denn wenn die Affection später einen „malignen“ Verlauf nimmt, so ist daraus allein doch das Carcinom nicht erwiesen, es muss dann immer erst wieder pathologisch-anatomisch untersucht werden, ob das maligne Gewächs auch wirklich die Structur des Carcinoms hat — sonst bleibt die Diagnose immer mehr oder weniger unsicher; denn rein klinisch lässt sich nun einmal das Carcinom nicht sicher definiren und diagnosticiren: das ist eine ausgemachte Sache. Verläuft andererseits die Affection „gutartig“, so ist damit das Carcinom nicht absolut sicher ausgeschlossen. Denn es giebt unzweifelhaft relativ gutartige Carcinome. Gewissen Formen von oberflächlichem Hautkrebs können fast alle klinischen Erscheinungen der „Malignität“ bösartiger Geschwülste abgehen; sie können jahrelang bestehen, ohne das Leben des Trägers zu gefährden, central sogar vernarben und brauchen weder zu einer (klinisch wahrnehmbaren) Infection der regionären Drüsen noch zu einer Kachexie zu führen. Wenn daher Busch aus dem relativ gutartigen klinischen Verlauf seiner Fälle die carcinomatöse Natur derselben, obwohl sie der anatomischen Structur nach sich wie „Krebse“ verhielten, sicher ausschliessen zu dürfen glaubte, so ist er damit im Irrthum gewesen; noch weniger richtig war es aber auch, aus dieser rein klinischen Eigenschaft der Fälle die lupöse Natur derselben anzunehmen, da zur Diagnose des „Lupus“ doch unbedingt der Nachweis der „tuberkulösen Structur“ der Affection gehört, welchen Nachweis Busch nicht erbracht hat, woraus ihm allerdings kein Vorwurf gemacht werden darf, da damals diese jetzt allgemein anerkannte Forderung noch nicht wissenschaftlich begründet war.

Unseres Erachtens wirft daher Karpinsky ganz mit Recht die Frage auf, ob es statthaft sei, einen „epitheliomartigen Lupus“ vom wirklichen Carcinom auf lupöser Basis zu trennen und wir können ihm auch nur beistimmen, wenn er sich dahin entscheidet, dass, da beide Affectionen einen gleichen anatomischen Bau besässen, entschieden keine Trennung vorzunehmen sei. Dies schliesst natürlich nicht aus, dass man im Einzelfalle, wenn die epithelialen Wucherungen nur unerheblich sind und ausschliesslich innerhalb des lupösen Granulationsgewebes liegen, die Differentialdiagnose zwischen indifferenter atypischer Epithelwucherung bei Lupus oder beginnendem Carcinom auf lupöser Basis unentschieden lassen muss. In anderen Fällen wird es uns jedoch leichter fallen, schon aus dem histologischen Befunde die Bösartigkeit der Epithelwucherung, ihren echt krebsigen Charakter zu erkennen. Und zwar wird dies stets dann der Fall sein, wenn zahl-

reiche charakteristische Epithelnester mit Epithelperlen im Corium lagern und dieselben namentlich über die Grenzen des tuberculösen Granulationsgewebes hinaus in das gesunde präformirte Gewebe, in Muskel, Knorpel oder gar Knochen eingelagert sind.

Erledigen wir nun noch die Frage, wie wir es uns zu erklären haben, dass sich nicht so ganz selten auf dem Boden eines Lupus das in seinen Structurverhältnissen von diesem so sehr differenzirte Carcinom entwickelt? Welche Bedingungen sind hierfür gegeben? Dass nur dort ein Carcinom entstehen kann, wo sich präformirtes Epithel vorfindet, und dass nicht etwa die Krebsepithelzellen, wie Virchow, Koester, Pagenstecher angenommen haben, aus den dem Bindegewebe angehörigen zelligen Elementen hervorgehen oder hervorgehen können, bedarf nach dem jetzigen Stande der pathologischen Histologie wohl kaum noch einer Erörterung. Präformirtes Epithel ist nun an der Haut und den Schleimhäuten in doppelter Form vorhanden, einestheils als Deck-, anderntheils als Drüsenepithel. Würde die ältere Anschauung von Rindfleisch, wonach der Lupus als ein „Adenom der Talg- und Schweissdrüsen" aufzufassen ist, zu Recht bestehen, so könnte man von einem directen Uebergang der adenomatösen lupösen Wucherung in eine carcinomatöse reden.

Doch haben wir schon erwähnt, dass diese Rindfleisch'sche Anschauung von Niemand hat bestätigt werden können und jetzt auch von ihrem Autor aufgegeben worden ist. Es kommt also nur noch das Deckepithel in Betracht.

Kaposi sagt, und so denken mit ihm viele, namentlich klinische Pathologen, dass überall dort Anstoss und Gelegenheit zur Entwicklung von Krebs gegeben werde, wo Epithel in hyperplastischer Form vorhanden sei oder durch örtliche Nutritionsvorgänge in Hyperplasie erhalten oder in seinem physiologischen Verhornungsprocesse verzögert werde. Nachdem lange Zeit hindurch die abnorme lebhafte Vegetation sich auf die Reproduction normalen Epithels beschränkt habe, könne es später auch zur „atypischen Epithelwucherung" kommen, welche einerseits durch Uebergreifen über die normale Zone hinaus in den Bereich der unterliegenden Gewebe, andererseits durch die Bildung von üppig wuchernden epithelioiden Formelementen sich geltend mache. Hiernach müsste in der That der Lupus, für welchen die genannten Verhältnisse in vollkommener Weise zutreffen, ein sehr geeignetes Terrain für die Entstehung krebsiger Wucherungen bilden und wir würden nicht anstehen, das Auftreten des Carcinoms auf lupöser Basis durch die von Kaposi angeführten Momente erklärt zu finden, wenn — diese Combination auch nur einigermassen häufig vorkäme. Thatsächlich sind

aber nicht nur die unzweifelhaften Lupus-Carcinome sondern auch jene ausgesprocheneren „atypischen Epithelwucherungen", von denen man es dahingestellt sein lassen muss, ob sie beginnende Lupus-Carcinome seien oder aber in das Gebiet unschuldiger Producte einer secundären formativen Reizung des Deck- und Drüsenepithels hineinfallen, wie schon Friedländer, der demgemäss auch den Mangel einer zutreffenden Erklärung für die Entstehung seiner „atypischen Epithelwucherungen" offen einräumt, hervorgehoben, im ganzen seltene Vorkommnisse. Die Aetiologie des „Lupus-Carcinoms" ist daher nicht aufgeklärter oder, besser gesagt, ebenso dunkel, wie diejenige der Carcinome überhaupt.

Angesichts dieser Seltenheit des Vorkommens und der Unaufgeklärtheit der Pathogenese der in Rede stehenden Fälle von Lupus-Carcinom dürfte es geboten sein, jeden weiteren Fall, der zu dieser nicht unwichtigen Erkrankungsform Beziehungen hat, der Oeffentlichkeit zu übergeben.

Am Schlusse des verflossenen Wintersemesters kam in der hiesigen chirurgischen Klinik ein eigenthümlicher Fall von Lupus-Carcinom zur Beobachtung, der sich insofern noch von der Mehrzahl der früher veröffentlichten Fälle unterscheidet, als die fraglichen Affectionen ihren Sitz in der Schleimhaut des Kehlkopfes hatten. Herr Professor Dr. Baumgarten hatte die Liebenswürdigkeit, mir die histologische Untersuchung der betreffenden Präparate und die Veröffentlichung ihrer Resultate zu gestatten.

Zunächst will ich kurz die wichtigsten Daten aus der Krankengeschichte mittheilen, welche ich der Güte des Herrn Professor Dr. Bruns verdanke:

Patient, der 53 Jahre alte Oekonom Georg Braun aus Wolpertsdorf im Oberamte Hall wurde am 4. Februar 1892 in die hiesige chirurgische Klinik aufgenommen. Die Mittheilungen über die Anamnese sollen im wesentlichen auf den Bericht des Herrn Dr. Pfeilsticker, von welchem Patient bis dahin behandelt wurde, beschränkt werden. — Seit dem September letzten Jahres klagte Patient über neuralgische Schmerzen im Gesicht, die nach den Ohren zu ausstrahlten; im Oktober wurden dieselben auf die linke Seite des Kehlkopfes localisirt. Am 8. Januar entdeckte der behandelnde Arzt mit Hilfe des Kehlkopfspiegels auf der linken Seite des Aditus ad laryngem eine mässige Anschwellung mit unregelmässiger Geschwürsfläche. Der linke seitliche Rand des Kehlkopfes war gleichfalls verdeckt. Die Stimme gegen früher nicht verändert. Dabei war Patient seit einiger Zeit in seinen Kräften bedeutend herabgekommen und abgemagert. Seine Nahrung konnte er zwar stets ohne wesentliche

Behinderung zu sich nehmen, doch machte ihm das Schlucken von Wein und Bier erhebliche Beschwerden. Infolge von Potatorium zeigten sich schon früher Störungen am Sehnerven Abgesehen von vielleicht auf das Potatorium zurückzuführendem Katarrh wurden die Lungen normal befunden. Die im Kehlkopfeingang beobachtete Geschwulst machte nicht den Eindruck einer tuberkulösen Erkrankung. Wegen der Möglichkeit einer luetischen Affection wurde versuchsweise Jodkalium gegeben (3 × 8 gr in Lösung), doch ohne jeden Erfolg. Danach wurde eine Behandlung mit Milchsäure eingeleitet. Der behandelnde Arzt kam schliesslich zu der Ansicht, dass die Geschwulst, welche in der letzten Zeit sehr gewachsen und auf den linken Aryknorpel übergegangen sei, eine carcinomatöse Neubildung darstelle.

Status praesens: Erheblich abgemagerter Mann. Befund am Kehlkopfeingang: Der ganze freie Rand des Kehldeckels, der grösste Theil seiner dem Kehlkopf zugekehrten Fläche, mit Ausnahme eines etwa ½ cm breiten, der Basis der Epiglottis entlang laufenden Streifens, ferner der an den linken Rand des Kehldeckels sich anschliessende Theil der Pharynxwand (vordere Wand des Sinus pyriformis), etwa im Umfange eines Zwanzigpfennigstückes, endlich das linke Ligamentum aryepiglotticum bis zu dessen Uebergang auf die obere Fläche des Aryknorpels sind eingenommen von einer flachen, höckerigen, blauroth gefärbten, geschwulstartigen Wucherung. Eine erhebliche Alteration der Stimme, Stridor oder Dyspnoë sind nicht vorhanden. Lungenbefund negativ. 13. Februar Operation.

1) Tracheotomia superior.
2) Pharyngotomia subhyoidea.
3) Exstirpation der Geschwulst mit der Scheere.

Der Kranke überstand leider die Operation nicht; anhaltendes hohes Fieber und zunehmender Kräfteverfall stellten sich ein und am 1. März 1892 starb der Kranke.

Die am Tage darauf von Herrn Dr. Roloff, Assistenzarzt am pathologischen Institut, vorgenommene Section hatte folgendes Ergebniss:

„Grosse, stark abgemagerte männliche Leiche von zartem Knochenbau und blassgelblicher Hautfarbe. Die Todtenstarre ist an den unteren Extremitäten vorhanden, an den oberen fehlt sie. Reichliche Todtenflecken. Der Bauch ist eingezogen. — Am Halse finden sich zwei scharfrandige Wundöffnungen. Die obere misst etwa 7 cm in der Verticallinie und 5,5 cm in der horizontalen Richtung. Sie erstreckt sich von der Mitte des Schildknorpels bis zum Zungenbein nach oben und reicht nach hinten bis auf die Schleimhaut der hinteren Pharynxwand.

Der unteren und inneren Fläche des Zungenbeins entspricht eine schmutzig graugrün gefärbte Stelle. Das rechte Zungenbeinhorn ist an seiner Spitze zersplittert. Die Splitter ragen in das Lumen des Pharynx hinein. Im unteren Wundwinkel präsentiren sich die Platten des Schildknorpels, von denen die linke in grösserer Ausdehnung frei hervorsteht, an ihrer Basis von schmutzig verfärbten Weichtheilen umsäumt. Palpirt man den Pharynx nach dem Oesophagus zu, so gelangt man auf den verknöcherten und mit rauher Oberfläche blossliegenden Schildknorpel. Der Kehlkopfeingang ist für einen Finger gerade passirbar. In seiner hinteren Circumferenz steht der rechte Giessbeckenknorpel in toto vorhanden, während der linke nur am Basaltheile noch erhalten ist. Zwischen der linksseitigen Schildknorpelplatte und der äusseren Haut senkt sich eine 3 cm lange Tasche nach links und unten, welche mit spärlichem Eiter belegt ist. — Die untere Wundöffnung ist 4 cm lang und 2 cm breit; sie reicht nach unten bis 3 cm unter das Jugulum und ist nach oben von der oberen Wundöffnung durch eine etwa fingerbreite Brücke getrennt. Sie enthält spärlichen Eiter; von ihr aus gelangt man mit dem Finger in eine, einige Centimeter tiefe Tasche hinter dem Sternum, ferner, direct nach hinten, in eine Trachealwunde.

Die rechte Pleurahöhle enthält einige 100 Cubikcentimeter einer leicht getrübten gelben Flüssigkeit. Die Lungen sind mässig retrahirt. Im Herzbeutel befindet sich etwas klares Serum. Im Epicard zeigen sich einige Sehnenflecke und mässig entwickeltes Fettgewebe.

Die Muskulatur des Herzens ist von blasser, fahlbrauner Farbe. Rechter Ventrikel etwas erweitert und hypertrophirt. Der Klappenapparat ist normal.

Die linke Lunge besitzt reichliche fibröse Adhäsionen, die sich jedoch leicht lösen lassen, und lässt zahlreiche grössere und kleinere harte Knoten durchfühlen. Die linke Pleura zeigt, abgesehen von den Verwachsungen, circumscripte fibrinöse Beschläge und lässt eine grosse Anzahl subpleural gelegener Knoten von wechselnder Grösse durchschimmern. Auf dem Durchschnitt zeigen sich in beiden Lappen zahlreiche zerstreut liegende und stellenweise im Innern erweichte Käseknoten von Stecknadelkopf- bis über Erbsengrösse, die zum grössten Theil von Höfen schiefrig indurirten Gewebes umgeben sind, hie und da aber auch in ganz lufthaltigem Lungengewebe liegen. An einigen Stellen findet sich in der Umgebung solcher Heerde eine exquisit graurothe frisch hepatisirte Zone.

Die Schleimhaut der Bronchien ist diffus geröthet und enthält theils Schaum, theils gelblichen Schleim.

Die rechte Lunge zeigt äusserlich ein ähnliches Bild wie die linke. In der Spitze findet sich eine etwas zerklüftete, im ganzen pflaumengrosse Caverne. Auf dem Durchschnitt zeigt der rechte Oberlappen dieselben, aber noch etwas vorgeschritteneren käsig tuberkulösen Processe als der linke. Abgesehen von der schon erwähnten Caverne findet sich in den oberen Theilen des Oberlappens noch in etwa apfelgrosser Ausdehnung ein Conglomerat von stecknadelkopfgrossen gelben Knötchen, zwischen denen das Gewebe derb indurirt ist, aber nur spärliche schiefrige Einlagerungen enthält. Im unteren lufthaltigen Theil des Oberlappens finden sich nur vereinzelte ältere Tuberkel. In der Spitze des Unterlappens liegt eine haselnussgrosse alte Caverne. Der Mittellappen ist meist lufthaltig und enthält zahlreiche disseminirte ältere Tuberkel. Frische pneumonische Heerde, unabhängig von den Tuberkeln, finden sich in der linken Lunge nirgends.

Nach Herausnahme der Halseingeweide und Aufschneidung des Oesophagus findet man an dessen Vorderwand, entsprechend der Platte des Ringknorpels, einen 3,5 cm langen und 1 cm breiten längs verlaufenden Defect der Oesophaguswand mit grünlich verfärbten Rändern, in dessen Grund der verknöcherte und rauhe Ringknorpel freiliegt. Nach Eröffnung des Larynx zeigt sich die ganze Wand desselben links von der Trachealwunde und der linke Rand dieser selbst schmutzig graugrün verfärbt. Ferner findet sich eine Excoriation der Schleimhaut unmittelbar unter der Trachealwunde; ebenso 1 cm weiter abwärts eine graugrün gefärbte Schleimhautstelle, an welcher sich die Schleimhaut leicht ablösen lässt. Ein Trachealring ist hier ganz der Schleimhaut ledig.

Die Milz ist ein wenig vergrössert, von weicher Consistenz, undeutlicher Zeichnung und reichlichem Blutgehalt.

Die Nieren haben etwa normale Grösse, eine derbe Consistenz und graurothe Färbung; sie sind leicht granulirt und von zahlreichen Cysten durchsetzt.

Die Leber, Darm und Gehirn sind normal.

Resultate der pathologisch-anatomischen Untersuchung.

Bevor Herr Professor Bruns zu der Operation schritt, wurde ein Stückchen aus der Geschwulst excidirt und Herrn Professor Baumgarten zur histologischen Untersuchung zugeschickt. Letzterer fand in verschiedenen Schnittpräparaten neben einer zapfen- oder kolbenförmigen, mit der Deckschicht zusammenhängenden Wucherung des Epi-

theils auch in der Tiefe isolirte Epithelinseln, die zum Theil fast ganz direct im sonst unveränderten Gewebe in der nächsten Nähe des Knorpels lagen, nur hie und da von mässigen Granulationen umgeben, zum Theil aber bis in den Knorpel selbst eingedrungen waren und diesen entsprechend zur Rarefication gebracht hatten. Ausserdem wurde in einem dieser Schnitte eine einzelne, nicht besonders charakteristische Riesenzelle gefunden. Herr Professor Baumgarten konnte also mit gutem Recht die auch vorher in der chirurgischen Klinik gestellte Diagnose „Carcinom" bestätigen. Denn etwas anderes und mehr konnte er nach diesem histologischen Befunde, trotz der vereinzelten Riesenzelle, kaum annehmen. Nun wurde von Herrn Professor Bruns die Entfernung der erkrankten Kehlkopftheile vorgenommen und dann die exstirpirten „Carcinompartien" dem pathologischen Institute zur Untersuchung übergeben, woselbst sie zunächst von Herrn Dr. Roloff histologisch explorirt wurden. In den von ihm angefertigten Präparaten fand sich allerdings auch eine in die Tiefe vordringende Epithelwucherung, doch daneben eine grosse Menge von echten Tuberkeln, denen gegenüber die Epithelwucherung ganz in den Hintergrund trat. Von einer bis in das gesunde Gewebe, bis in den Knorpel vorgedrungenen Epithelproliferation von ausgesprochen bösartigem, destructivem Charakter, wie sie in dem Herrn Professor Baumgarten zur Untersuchung und Diagnosestellung überlassenen Probeexcisionsstückchen anzutreffen war, konnte in den vorliegenden Präparaten von diesen später exstirpirten Theilen nichts gefunden werden. Die Diagnose: Tuberkulose lag hier auf der Hand und wurde zum Ueberfluss noch durch den Nachweis der Tuberkelbacillen in den Knötchen bestätigt; ob daneben noch ein carcinomatöses Moment in den Krankheitsprocess hineinspielte, konnte aus den vorliegenden Präparaten nicht entschieden werden. In Berücksichtigung jedoch des von Herrn Professor Baumgarten erhobenen Untersuchungsbefundes an dem zuerst exstirpirten Geschwulststückchen konnte an der Concurrenz einer malignen epithelialen Neubildung mit der tuberkulösen Erkrankung nicht wohl gezweifelt werden. Es blieb also nichts anderes übrig, als eine Combination beider Krankheitsformen, ein Tuberculo-Carcinom, ganz analog dem von der äusseren Haut her wohlbekanntem Lupus-Carcinom, anzunehmen. Auf Veranlassung des Herrn Prof. Baumgarten und unter seiner Beihülfe und der des Herrn Dr. Roloff habe ich nun aus den exstirpirten Tumortheilen eine grosse Reihe von Pikrocarminschnitten angefertigt und untersucht und dabei folgende Verhältnisse gefunden:

Die aus geschichtetem Plattenepithel bestehende Epitheldecke ist an einzelnen Stellen ganz unverändert, an anderen dagegen erheblich gewuchert, und zwar in der Weise, dass sie einestheils gleichmässig verdickt erscheint und anderentheils in Form von perlhaltigen Kolben oder Zapfen in die Tiefe dringt. Einzelne Zapfen sind, theils schmäler, theils breiter, ziemlich gleichmässig geformt; andere dagegen ganz unregelmässig gestaltet, hier eingeschnürt, dort wieder mächtig in die Breite gehend und zweigartige Fortsätze aussendend. An anderen Stellen sieht man, wie diese Fortsätze mit den von benachbarten Zapfen ausgehenden in Verbindung getreten sind und dadurch die Gestalt eines Netzes angenommen haben.

Ausserdem finden sich mehr oder weniger tief im submucösen Gewebe gelegene isolirte Epithelnester. An dieser Wucherung des Epithels sind vorwiegend die mit durch das Pikrocarmin dunkelroth gefärbten Kernen und reichlichem Protoplasma versehenen Zellen betheiligt, welche der weichen Zellschicht des Rete Malpighi der Haut entsprechen. Doch zeigt sich auch die oberflächliche, dem Stratum corneum entsprechende Deckschicht der hellen (kernlosen) abgeplatteten Epithelzellen meist diffus verdickt, wie auch schon gesagt ist, dass in den zapfenförmigen Wucherungen Einschlüsse verhornter Zellen (Perlkugeln, Hornkörper, Waldeyer) aufgefunden wurden.

Die Submucosa ist mehr oder weniger stark mit Rundzellen infiltrirt und reichlich durchsetzt mit Tuberkeln, welche sich vorwiegend dicht unter dem Epithel befinden. Doch kommen letztere auch in den tieferen Schichten vor, woselbst sich die Tuberkelbildung mit Vorliebe den Drüsen anschliesst. Die Tuberkel enthalten massenhafte und oft sehr grosse Riesenzellen; eine deutliche Verkäsung ist aber nirgends zu erkennen. Die kleinzellige Infiltration der Submucosa geht meist bis zum Perichondrium, stellenweise auch in dasselbe hinein.

An einzelnen Punkten weisen auch die Ausführungsgänge der Drüsen Epithelwucherungen auf, die sich astartig von dem das Lumen auskleidenden Epithel abzweigen. Hie und da lässt sich die Epithelnester- und -Zapfenbildung bis in die Nähe des Knorpels verfolgen, aber niemals an den mir vorliegenden Präparaten entschieden bis über den Bereich des tuberkulösen Gewebes hinaus; im allgemeinen dringt sie nicht sehr weit in die Submucosa vor. Nachdem Herr Professor Baumgarten diese meine Präparate gemustert und meine Befunde bestätigt, hatte er die Güte, mir die von ihm angefertigten Präparate zu zeigen und den oben schon kurz angegebenen desbezüglichen Befund zur näheren Beschreibung mir zu überlassen.

An diesen Präparaten ist nun über allen Zweifel deutlich zu erkennen, dass die atypische Epithelwucherung über die Grenze des Granulationsgewebes hinaus gewuchert und bis in den normalen Netzknorpel vorgedrungen ist. Hier zeigt also die Epithelwucherung im mikroskopischen Bilde unverkennbar den Charakter der zerstörenden, der „bösartigen" atypischen Epithelwucherung: In der nächsten Nähe des Knorpels, ganz direct im Bindegewebe oder stellenweise von spärlichen Granulationen umgeben, und im Knorpel selber liegen isolirte Epithelnester, die jeden Zusammenhanges mit der Epitheldecke entbehren. Die Continuität des Knorpels ist dadurch aufgehoben, derselbe stellt kein einheitlichess Ganze mehr dar. Die Knorpelzellen sind an den betreffenden Stellen gleichsam aufgezehrt, während die übrig gebliebenen auseinandergesprengt erscheinen und in kleineren oder grösseren Häufchen angeordnet, zerstreut umherliegen.

Von Tuberkeln war an sämmtlichen Präparaten des Herrn Professor Baumgarten keine Spur zu sehen; nur Granulationsgewebe mit jener vereinzelten kleinen Riesenzelle, die Herrn Prof. B. nicht entgangen, auf welche er aber, wegen ihres ganz vereinzelten Vorkommens und wenig charakteristischer Ausbildung, gegenüber den in den Vordergrund tretenden progressiven epithelialen Wucherungen diagnostisch kein Gewicht legen zu dürfen geglaubt hatte. — —

Noch will ich erwähnen, dass an einigen der später von mir angefertigten Präparate die Epitheldecke auf eine längere Strecke unterbrochen ist: es erheben sich hier auf kleinzellig infiltrirtem und mit Tuberkeln durchsetztem Boden einzelne papillenartige Höckerchen, bestehend aus zartem, mit zahlreichen spindelförmigen Zellen durchsetzten Bindegewebe.

Das der Operationsfläche entsprechende, im Kehlkopf zurückgebliebene Gewebe ist mit jungen riesenzellhaltigen Tuberkeln durchsetzt und stellenweise diffus, oft der Richtung der Bindegewebszüge entsprechend, mit Rundzellen infiltrirt.

Oberhalb des linksseitigen Sinus Morgagni zeigte sich am Spirituspräparat, etwa von der ganzen Länge der Glottis, eine geschwulstförmige Anschwellung des falschen Stimmbandes, deren makroskopisches Aussehen an das eines Carcinoms erinnerte. Aus derselben wurde in sagittaler Richtung ein kleines Stückchen excidirt bis durch den Sinus Morgagni und das wahre Stimmband hindurch.

Das wahre Stimmband zeigte abgesehen von geringfügigen und nur stellenweise sich findenden zelligen Infiltrationen der oberflächlichsten Schicht der Submucosa, keine weiteren Veränderungen. An den falschen Stimmbändern waren einzelne unregelmässige Defecte des Deckepithels

vorhanden. Im Bereiche der Schwellung und des Ventriculus Morgagni fanden sich, ganz oberflächlich unter dem Epithel liegend, theils isolirte Tuberkel mit Riesenzellen, theils mehr diffuse tuberkulöse Infiltrationen. Die tiefer liegenden Theile des submucösen Gewebes waren nicht betheiligt; doch erschienen fast ausnahmslos die Drüsen und deren Ausführungsgänge von Rundzellen in mässiger Zahl umgeben.

Von einer Epithelwucherung fand sich hier nicht die geringste Spur.

Epikritische Bemerkungen.

Dass in unserem Falle eine tuberkulöse Erkrankung in der Kehlkopfschleimhaut Platz gegriffen hatte, ist durch den Nachweis des Vorhandenseins von riesenzellhaltigen Tuberkelknötchen und Tuberkelbacillen in derselben absolut sicher gestellt. Auf die Unterscheidung zwischen tuberkulösen und lupösen Haut- oder Schleimhautaffektionen, wie sie von vielen Autoren wegen der Verschiedenheit des Verlaufs, die, wie namentlich Baumgarten[14] gezeigt, in gewissen anatomischen Differenzen ihren correspondirenden Ausdruck findet, mit Recht durchgeführt wird, will ich mich hier nicht näher einlassen, sondern nur bemerken, dass uns der Befund einer typischen Lungentuberkulose bei Abwesenheit jeder „lupösen" Affection von einer anderen Stelle des Körpers Gründe genug sind, eine „lupöse" Erkrankung des Kehlkopfes auszuschliessen.

Deckt sich nun aber die ganze Erkrankung des Kehlkopfsin unserem Falle mit einer einfachen tuberkulösen Erkrankung derselben? Das ist die Frage, um deren Beantwortung sich das Interesse des vorliegenden Falles dreht! Versuchen wir es, die Frage mit ja! zu beantworten, dann müssten wir die neben der tuberkulösen Erkrankung vorgefundene Epithelwucherung in das Gebiet der indifferenten „atypischen Epithelwucherungen" verweisen, wie sie in der That bei vielen chronischen Entzündungsprocessen und specifischen Granulationsgeschwülsten der Haut nach Friedländer's diesbezüglichen Nachweisen, secundär vorkommen.

Dass dies aber nicht zulässig ist, lehren die zahlreich untersuchten mikroskopischen Präparate. Namentlich die von Herrn Prof. Baumgarten zuerst untersuchten Stellen der Gesammterkrankung sind beweisend dafür, dass eine destruirende Epithelwucherung, also ein Carcinom, in der Kehlkopfschleimhaut unseres Falles im Anzuge gewesen ist. Diesen oben genau geschilderten Präparaten gegenüber ist eine andere Diagnose als „Carcinom" überhaupt nicht möglich. Von Tuber-

kulose fand sich an diesem Präparate, abgesehen von einer einzelnen wenig charakteristischen Riesenzelle, keine Spur; nicht einmal bemerkenswerthe entzündliche Wucherungen waren im Bindegewebe der Mucosa vorhanden. Die atypische und zugleich destruirende Epithelwucherung beherrschte hier das Feld; sie ging sowohl quantitativ als qualitativ über die Grenzen der „secundären, indifferenten" atypischen Epithelwucherungen, wie sie im Gefolge primärer Entzündungs- oder neoplastischer Processe auftreten können, hinaus. Die Diagnose: beginnendes Carcinom der Kehlkopfschleimhaut ist mithin genügend gesichert und gar nicht abzulehnen.

Wenn an den von Herrn Dr. Roloff und mir in grosser Zahl von den der Leiche entnommenen Theilen angefertigten Präparaten die Tuberkulose entschieden in den Vordergrund trat, sodass die auch hier vorhandenen, aber den Bereich der lupös infiltrirten Submucosa nirgends überschreitenden Epithelwucherungen an und für sich nicht mit Bestimmtheit als „carcinöse" angesprochen werden konnten, sondern noch als bedeutungslose secundäre atypische Epithelwucherungen auf primär tuberkulösem Boden hätten aufgefasst werden könnten, so kann dadurch das erstgewonnene Beobachtungsresultat in seiner Bedeutung nicht abgeschwächt oder gar umgestossen werden. Der Schluss, den wir aus der Summe des Beobachteten ziehen müssen, kann nur der sein, dass nicht nur eine Tuberkulose der Kehlkopfschleimhaut, sondern eine Combination dieser Erkrankung mit Kehlkopfkrebs, also ein Tuberculo-Carcinom des Kehlkopfs vorlag.

Bei der verhältnissmässig grossen Geneigtheit der Kehlkopfschleimhaut, einerseits an Carcinom, andererseits an Tuberkulose zu erkranken, wäre ja ein rein zufälliges Zusammentreffen beider Erkrankungen gewiss nichts Wunderbares. Abgesehen vom Zufall kann aber diese Combination wohl auch dadurch begünstigt werden, dass die Tuberkulose, als ein irritativer und die Resistenz der befallenen Gewebe herabsetzender Process, bei vorhandener specifischer Disposition zur Carcinombildung, letztere gewissermaassen anfacht, zum Leben weckt. Wenn sich die Beobachter etwas mehr aus dem Bann der unseres Erachtens irrthümlichen Vorstellung, dass ein Lupus- resp. Tuberkulo-Carcinom in seinen Anfängen, rein histologisch, wegen der Verwechslungsmöglichkeit mit Friedländer's „atypischer Epithelwucherung", niemals sicher zu diagnosticiren sei, befreit haben werden, dann wird man wahrscheinlich ein Tuberculo- resp. Lupus-Carcinom der Kehlkopfschleimhaut doch etwas häufiger finden, als es nach den bisherigen Veröffentlichungen zu schliessen, der Fall gewesen zu sein scheint. Der Umstand,

dass bisher, wie es scheint, noch kein Fall von ganz ausgesprochenem, makroskopisch-klinisch manifestem Kehlkopfkrebs auf lupöser resp. tuberkulöser Basis beobachtet wurde, dürfte wohl daran liegen, dass der eigentliche Kehlkopflupus doch eine im ganzen recht seltene Affection ist, die zudem fast nur bei jugendlichen Individuen auftritt, denen wiederum die „Disposition" zur Carcinombildung abgeht, die eigentliche Kehlkopftuberkulose aber, die sowohl bei jugendlichen als auch älteren Individuen häufig genug auftritt, in den meisten Fällen ein im Verhältniss zum Carcinom so rasch verlaufender und gewöhnlich erst in den letzten Stadien der Lungenschwindsucht sich etablirender Process ist, dass die Kranken wohl meist viel früher an der Lungen- und Kehlkopftuberkulose zu Grunde gegangen sein werden, ehe das concomittirende Carcinom als solches makroskopische Dimensionen angenommen und in das vorgerückte Stadium jener Symptomenreihe eingetreten ist, an welchem der Kliniker die gewöhnlichen Fälle von Kehlkopfkrebs auch ohne pathologisch-anatomische resp. mikroskopische Untersuchung zu erkennen pflegt. Hierzu kommt noch, dass die eigentliche Kehlkopftuberkulose eine ganz besondere Neigung zu oberflächlicher Ulceration besitzt, wobei natürlich, wie das normale, so auch das in krankhafter (krebsiger) Wucherung befindliche Epithel zur Abstossung gelangen muss, was selbstverständlich als ein Hemmniss des Carcinomwachsthums wirken müsste.

Nach alledem mag unser Fall als erster mit Sicherheit beobachteter und beschriebener Fall von Vorkommen eines Schleimhautkrebses auf tuberkulöser Basis die literarische Taufe erhalten.

An zwei für die Praxis der mikroskopischen Geschwulstdiagnose wichtigen Punkten, über die uns der vorliegende Fall belehrt, möchten wir am Schlusse nicht ohne Bemerkung vorübergehen. Der erste Punkt betrifft den erneuten Hinweis auf den beschränkten Werth der histologischen Untersuchung von kleinen Excisionsstückchen aus dem Gesammtinhalte von krankhaften Läsionen. Diese kleinen Stückchen können, wie unser Fall besonders deutlich lehrt, gerade von Stellen stammen, die Krankheitserscheinungen aufweisen, welche, wenn immer auch, wie hier, bedeutungsvoll, so doch gegenüber der Gesammterkrankung an Werth zurücktreten.

Der andere Punkt betrifft den erneuten Hinweis auf die ausserordentlich grosse Bedeutung der Riesenzellen als histologisch-pathognomonisches Zeichen für Tuberkulose. In den von Herrn Prof. Baumgarten von dem ersten kleinen Excisionsstückchen angefertigten Präparaten fand sich nur eine einzige Riesenzelle und sonst

nichts, was auf Tuberkulose hätte schliessen lassen können. Und doch war diese einzelne Riesenzelle bereits ein Markstein der an anderen Theilen der Gesammterkrankung deutlich und ausgebreitet nachweisbaren Tuberkulose.

Zum Schlusse möge es mir gestattet sein, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Baumgarten, für die Anregung und gütige Unterstützung zu und bei dieser Arbeit und Herrn Dr. Roloff für die freundliche Hilfe bei der Herstellung und Untersuchung der bezüglichen Präparate meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichniss.

1) Virchow, R., Die Lehre von den krankhaften Geschwülsten. Berlin 1864, Hirschwald.
2) Virchow's Archiv Bd. VIII, 1855, p. 414 und Geschwulstwerk, Capitel Lupus.
3) Rindfleisch, G. E., Lehrbuch der patholog. Gewebelehre. Leipzig 1866, Engelmann.
4) Friedländer: Sammlung klin. Vorträge von Volkmann, und Virchow's Archiv Bd. LX, 1874.
5) Essig: Archiv der Heilkunde Bd. XV.
6) Bayha: Beiträge zur klinischen Chirurgie redig. von Prof. P. Bruns. Bd. III, 1887/88, p. 1.
7) Karpinsky, Inaug.-Diss. Greifswald 1891.
8) Waldeyer, W.,: Virchow's Archiv Bd. LV, 1874/75, p. 99.
9) Thoma, R.,: Virchow's Archiv Bd. LXV, 1874/75, p. 332.
10) Busch, Ueber epitheliomartige Form des Lupus an den Extremitäten: v. Langenbeck's Archiv f. klin. Chirurgie Bd. XV, 1890, Heft 1 p. 48.
11) Friedländer, Ueber Epithelwucherung und Krebs. Strassburg 1877, Trübner.
12) Kaposi, M., Ueber Combination von Lupus und Carcinom: Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis Bd. VI, 1879, Heft 1 p. 73.
13) Garrè, C., Lupus des Kehlkopfeinganges, Pharyngotomia subhyoidea: Beiträge zur klinischen Chirurgie redig. von Prof P. Bruns. Bd. VI, 1890, p. 221.
14) Baumgarten, P., Ueber Lupus und Tuberkulose, besonders der Conjunctiva: Virchow's Archiv Bd. LXXXII, 1880, p. 397.

Ueber ein Kehlkopfcarcinom combinirt mit den histologischen Erscheinungen der Tuberkulose.

Von

Professor Dr. Baumgarten.

Während der voranstehend von Dr. Crone mitgetheilte Fall uns einen ausgesprochenen Fall von Kehlkopftuberkulose, verbunden mit carcinomartiger Epithelwucherung vorführte, bildet der nachstehend näher zu beschreibende Fall gewissermassen das Gegenstück dazu, indem er uns ein legitimes Kehlkopfcarcinom in Verbindung mit den charakteristischen histologischen Merkmalen der Tuberkulose zu Gesicht brachte.

Agathe Gniers, gegenwärtig 44 Jahr alt, ist, nach den in dem Krankenjournal der hiesigen chirurgischen Klinik vorhandenen Aufzeichnungen, für deren Mittheilung und Erlaubniss zur Publication ich meinem verehrten Collegen, Herrn Professor Dr. Bruns, zu bestem Danke verpflichtet bin, in den 80ger Jahren wiederholt endolaryngealen Operationen wegen geschwulstartiger Wucherungen an den Stimmbändern unterworfen worden. Die damals von Herrn Professor Dr. Ziegler ausgeführte histologische Untersuchung der durch diese Operationen zu Tage geförderten Gewebsstückchen hatte die Diagnose: „Papilloma laryngis“ ergeben.

Im Juli 1890 wurde nun, wegen stärkeren Wachsthums der Geschwulstbildung im Larynx — bis zu dem Grade, dass Schluck- und Athembeschwerden dadurch herbeigeführt wurden, eine partielle Larynx-Exstirpation nothwendig. Das Ergebniss der histologischen Untersuchung von Theilchen der exstirpirten Geschwulstmasse lautete, nach der Aufzeichnung in dem Protokollbuch über die im Institute histologisch untersuchten Geschwülste etc. — übereinstimmend mit der klinischen Diagnose — auf „Carcinom (Plattenepithelkrebs) des Larynx“. Nicht lange hierauf wurde wegen Bildung von Recidiven eine neue Operation (Tracheotomie, Larynxfissur,

Excochleatio) nothwendig. Ueber den Untersuchungsbefund dieser neuen Exstirpationsobjecte enthält nun das Geschwulstbuch folgende, für die Beurtheilung des Falles bedeutungsvolle, aus der Hand Dr. Troje's, damaligen Assistenzarztes des Instituts, herrührende Notiz:

„Das grössere Gewebsstückchen besteht aus faserigem Bindegewebe mit mehr weniger Zellen und Gefässen. Das kleine zeigt unverkennbar den Typus eines tuberkulösen Granulationsgewebes mit circumscripten Epithelioid- und Riesenzelltuberkeln und grösseren verkästen Gewebspartien. Carcinomatöse Elemente sind in beiden Stückchen nicht auffindbar".

Nach dieser Operation im September 1890 vergingen nun fast 2 Jahre, ehe zu einer neuen Operation (im August 1892) geschritten wurde. Die Neubildung war inzwischen dermassen gewachsen, dass die Totalexstirpation des Larynx, des oberen Theils der Trachea und des linken Schilddrüsenlappens vorgenommen werden musste. Noch vor dieser eingreifenden Operation waren kleine Theilchen der Geschwulstmasse zu diagnostischen Zwecken entnommen und dem pathologischen Institute zur Untersuchung übergeben worden. Dies Mal nahm ich selbst, gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Roloff, die mikroskopische Untersuchung vor und fand nun in optima forma die eingangs erwähnte merkwürdige Combination einer typischen Carcinomstructur mit dem charakteristischen histologischen Bilde des Tuberkelgewebes. An den meisten Stellen war das Verhältniss zwischen den beiderlei pathologischen Gewebsformationen ein derartiges, dass hart am Rande der Krebszellennester typische Langhans'sche Riesenzellen entweder isolirt oder von einem Haufen von Epithelioidzellen umgeben lagerten; an anderen Stellen wurden jedoch auch ganz circumscripte Heerde vom Bau typischer Riesenzelltuberkel im Grundgewebe (Stroma) zwischen den Carcinomzellennestern angetroffen. Das Auffälligste aber war, dass bisweilen mitten in die Krebszellenhaufen eingeschlossen typische Langhans'sche Riesenzellen mit oder ohne Epithelioidzellenkranz sich befanden. Verkäsung konnte an den tuberkelartig structurirten Gewebsformationen nirgends nachgewiesen werden. Diese eigenthümlich complexe Zusammensetzung der Geschwulstsubstanz wiederholte sich nun in ganz gleicher Weise an verschiedenen, dem Object der Totalexstirpation entlehnten und dem pathologischen Institut zur Untersuchung zugeführten Theilen (das Präparat im Ganzen verblieb der chirurgischen Klinik). Besonders exquisit trat die Doppelnatur der Geschwulstbildung an den, von dem mitexstirpirten linken Schilddrüsenlappen herrührenden Theilen

hervor. Zwischen den auseinandergedrängten Schilddrüsenfollikeln lagen theils typische Krebszellennester, theils charakteristische Formationen von Tuberkelgewebe, beide oft in so inniger Nebeneinanderlagerung, dass es, bei der Aehnlichkeit der „Epithelioidzellen" des Tuberkelgewebes mit echten Epithelzellen nicht immer leicht war, auf den ersten Blick die Grenze zwischen Krebs- und Tuberkelgewebe zu finden. Bei näherer Betrachtung gelang jedoch die Unterscheidung der beiden Gewebsproducte sicher an jeder Stelle: die ganz scharfe Abgrenzung der Zellengruppen nach aussen, die Zusammensetzung derselben aus Elementen, welche durch ihre typische Form und Anordnung, den Mangel jeglicher eigentlicher Intercellularsubstanz, die nahezu völlige Unvermengtheit mit leukocytären Gebilden, als echte Epithelialzellen sich erwiesen, alles dies zusammen charakterisirte die „Carcinomzellennester" bestimmt und sicher gegenüber den „epithelioiden" tuberkelartigen Zellgruppen, welche, weniger scharf begrenzt nach aussen, aus Elementen von zwar epithelähnlichem Habitus, aber von atypischer Form und Anordnung, gemengt mit reichlichen leukocytären Formen und getrennt durch eine, meist deutlich fibrilläre (reticuläre) Intercellularsubstanz bestanden.

Nach der erwähnten grossen Operation, welche die Pat. gut überstanden hatte, traten zunächst noch mehrere kleine locale Recidive auf, welche wiederum operativ beseitigt wurden. Hierauf machten sich Schwellungen einiger Lymphdrüsen am Halse bemerklich, welche am 9. December 1892 zur Exstirpation kamen. Eins dieser Lymphome wurde dem pathologischen Institut zur Untersuchung überliefert und die mikroskopische Untersuchung desselben zeigte auch hier, in die lymphadenoide Substanz eingelagert, jene eigenthümliche Combination von Krebs- und Tuberkelgewebe mit allen den Details, wie wir sie oben näher beschrieben haben. Verkäsung fehlte, wie wir noch besonders hervorheben wollen, in den tuberkelartigen Wucherungen auch hier vollständig.

Am 7. März 1893 wurde die Operation eines Recidivs in der Hautnarbe nöthig; bei der mikroskopischen Untersuchung der chirurgisch entfernten kranken Hautstelle fand sich wiederum der gleiche oben beschriebene Bau. Nachdem in allen den verschiedenen Exstirpationsobjecten völlig vergeblich auf Tuberkelbacillen gefahndet worden war, wurde nun mit dem Material dieses letzterwähnten Recidiv's eine Kochsalz-Emulsion hergestellt und ein Theil derselben einem Meerschweinchen intraperitoneal injicirt. Das Thier blieb munter und wohlgenährt und als es am 6. December 1893 getödtet wurde, wurden Peritoneum und alle visceralen Organen des-

selben vollständig frei von Tuberkulose befunden. Seit der letzten Operation ist Pat. frei von weiteren Recidiven resp. sichtbaren Metastasen geblieben und ihr Ernährungszustand und Allgemeinbefinden lassen zur Zeit nichts zu wünschen übrig.

Epikritische Besprechung des Befundes.

Die Frage, um die sich die Beurtheilung des vorliegenden Falles wesentlich dreht, ist unzweifelhaft die nach der Natur und Bedeutung der, in den typischen histologischen Process eines legitimen Carcinom's hineingreifenden und denselben auf allen seinen Wegen Schritt für Schritt begleitenden, die charakteristischen Merkmale der „Tuberkelstructur" tragenden Neoplasie. Handelt es sich hier um eine Combination von Carcinom mit richtiger Tuberkulose oder ist die tuberkelartige Structur als der Ausdruck irgend welchen anderen, nicht auf den specifischen Tuberkelbacillus zurückzuführenden, formativen Reizung der Gewebe anzusehen? Dass die „Langhans'sche Riesenzelle" sowie das Structurbild des „Riesenzelltuberkels" nicht ausschliesslich durch den Tuberkelbacillus, sondern auch durch anderweitige, einen formativen Reiz auf die Gewebe ausübende Ursachen hervorgerufen werden können, ist eine jetzt bekannte und allgemein anerkannte Thatsache[1]. Aber es hat sich dabei doch gezeigt, dass die erwähnte Struc-

---

[1]) Cf. hierüber meine einschlägigen Schriften:

1) Riesenzellen und Syphilis: Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876 p. 785.

2) Riesenzellen bei Syphilis: ibidem 1877 p. 385.

3) Zur Tuberkulosenfrage: ibidem 1878 p. 227.

4) Ueber chronische Arteriitis und Endarteriitis, mit besonderer Berücksichtigung der sog. luetischen Erkrankung der Gehirnarterien etc.: Virchow's Archiv Bd. LXXIII p. 90.

5) Ein Fall von verbreiteter obliterirender Entzündung der Gehirnarterien mit Arteriitis und Periarteriitis nodosa gummosa nebst Bemerkungen etc.: Virchow's Archiv Bd. LXXVI p. 268.

6) Ueber ein Knochensarkom mit tuberkelähnlicher Structur nebst einigen Bemerkungen über die anatomischen Beziehungen zwischen Syphilis und Tuberkulose: Virchow's Archiv Bd. LXXVI p. 485.

7) Ueber gummöse Syphilis des Gehirns und Rückenmarks, namentlich der Gehirngefässe und über das Verhältniss dieser Erkrankungen zu den entsprechenden tuberkulösen Affectionen: Virchow's Archiv Bd. LXXXVI p. 179.

8) Miliare Gummigeschwülste der Milz, nebst Bemerkungen über die anatomische histologische Differentialdiagnose zwischen Gummata und Tuberkeln: Virchow's Archiv Bd. XCVII; Sep.-A. p. 21.

turerscheinung nicht etwa durch jeden beliebigen formativen Reiz, sondern nur durch Fremdkörper von ganz bestimmter formativer Reizwirkung, wie sie einerseits gewisse Mikroorganismen, in erster Linie Tuberkelbacillen, unter Umständen aber auch Leprabacillen, der Actinomyces, vielleicht auch die (noch nicht sicher nachgewiesenen) Syphilismikrobien sowie einige gröbere thierische Parasiten (Cysticerken, Echinokokken, andererseits gewisse nichtparasitäre kleine Fremdkörper (carbolisirte Seidenfäden, Catgutfäden, thierische Härchen etc.) hervorrufen können. In Fällen also, wo, wie hier, anderweitige parasitäre sowie auch nicht parasitäre Fremdkörper als Ursachen der vorhandenen Langhans'schen Riesenzellen und „Riesenzelltuberkel" sicher auszuschliessen waren, durfte man, selbst bei nicht erbrachtem Nachweis der Gegenwart von Tuberkelbacillen, den specifisch-tuberkulösen Charakter der in Rede stehenden Neoplasien annehmen. Gegen diese Annahme kann nicht eingewendet werden, dass nirgends, auf keinem der zahlreichen, von den verschiedensten Stellen und Perioden der Geschwulstbildung herrührenden Präparaten die Anwesenheit der die echte Tuberkulose fast regelmässig begleitenden Verkäsung sich gezeigt hatte. So grossen Werth das Vorhandensein dieser regressiven Metamorphose für die Diagnose der Tuberkulose hat, indem die histologische Erscheinung des verkäsenden Riesenzelltuberkels als ein fast pathognostisches Kennzeichen der Tuberkulose angesprochen werden kann, so schliesst doch das Nichtvorhandensein derselben den tuberkulösen Charakter keineswegs aus, wie ja das Beispiel des Lupus beweist, der regelmässig ohne gröberen[1] Verkäsungsprocess verläuft. — Indessen wäre nun doch noch die Frage aufzuwerfen, ob nicht etwa die tuberkelartigen Gewebsproliferationen als eine Form der Reaction des Grundgewebes gegen den Reiz der in dasselbe eindringenden und in ihm aufwachsenden Carcinomnester aufgefasst werden könnten. Sind doch letztere selbst gewissermassen Fremdkörper für das Gewebe, in welchem sie sich entwickeln und es wäre daher denkbar, dass auch sie,

9) Ueber Tuberkulose, Vortrag, gehalten in dem Verein für innere Medicin in Berlin: Deutsche med. Wochenschr. 1882, No. 22.

10) Antikritische Bemerkungen zur Lehre von der Tuberkulose: Deutsche med. Wochenschr. 1883, No. 14.

11) Ueber Tuberkel und Tuberkulose (Die Histogenese des tuberkulösen Processes) Berlin 1885, Hirschwald.

[1]) Dass die Langhans'schen Riesenzellen bereits als der Ausdruck einer Verkäsung im Kleinen, einer partiellen Zellverkäsung, anzusehen sind, hat uns Weigert gelehrt.

gleich anderen formativ reizenden Fremdkörpern, die Bildung von Langhans'schen Riesenzellen und von „Riesenzelltuberkeln" anregen könnten. Die Erfahrung spricht jedoch vollständig gegen diese aprioristische Möglichkeit: weder aus der Literatur, noch aus den so zahlreichen eigenen Untersuchungen ist mir das Vorkommen reactiver Zellwucherungen um Krebsnester in der Form Langhans'scher Riesenzellen und tuberkelähnlicher Gewebsneoplasien bekannt geworden. Ganz direct sprechen die Vorlagen unseres Falls gegen diese Interpretation, indem hier, wenn auch selten, die Langhans'schen Riesenzellen inmitten der Krebsnester gelegen waren. Den etwaigen Einwurf einer Verwechslung dieser in die Krebszellenhaufen eingeschlossenen typischen „Tuberkelriesenzellen" mit etwelchen in ersteren, wie bekannt[1], nicht selten vorkommenden, mehr- und vielkernigen Krebszellen, brauche ich wohl nicht besonders abzulehnen.

Nach alledem würde sich, glaube ich, kein durchschlagender Einwand gegen unsere Auffassung, dass es sich im vorliegenden Falle um eine Combination, eine Art Symbiose von Krebs- und Tuberkelgewebe gehandelt habe, geltend machen lassen und es würde eine andere Deutung der Erscheinungen wohl kaum aufzustellen sein. Wir würden danach anzunehmen haben, dass ausnahmsweise hier, nicht wie sonst auf normalem, gesunden, sondern auf krebsigem Gewebsboden eine Invasion von Tuberkelbacillen stattgefunden, die, langsam, schleichend darin proliferirend, das ihrer histopathogenen Wirkung entsprechende Tuberkelgewebe erzeugten, welches nun das Carcinomgewebe umsponn und mit jener Unzertrennlichkeit begleitete, wie der Pilz die Alge begleitet, mit der er sich zu dem gemeinsamen Haushalte eines Flechtendaseins verbunden hat.

Ob und inwieweit nun durch diese „Symbiose" von Krebs- und Tuberkelgewebe der biologische, der klinische Charakter der einen oder der anderen Krankheitsspecies sich verändert, dürfte, bei der grossen Mannigfaltigkeit des klinischen Verhaltens der Krebsneubildung einerseits und der Tuberkelbildung andererseits, sehr schwer zu beurtheilen sein. Im Ganzen entspricht unser Fall, seiner oben in den Hauptpunkten kurz skizzirten klinischen Geschichte nach, dem Verhalten und Verlauf eines legitimen Kehlkopfkrebses, allerdings einem solchen von besonders langsamen Wachsthum und überhaupt relativ benignem Charakter. Würde man demgemäss vielleicht annehmen dürfen, dass die dem Carcinom associirte Tuberkelwucherung hier die Malignität des Carcinoms

[1]) Cf. Virchow, Geschwulstwerk II, p. 213.

etwas eingeschränkt, abgeschwächt habe, so wäre andererseits wohl auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, das gleichfalls ungewöhnlich benigne, von allen destructiven Tendenzen (gröbere Verkäsung, Ulceration) sich fernhaltende Auftreten der tuberkelartigen Wucherungen, einem das Wachsthum und die Virulenz des präsumptiven Tuberkelvirus hemmenden Einfluss seitens des Carcinoms zuzuschreiben. Diese Annahmen sind freilich einstweilen vollständig hypothetisch.

Gegenüber dem Vorkommen von Carcinom auf lupöser (tuberkulöser) Basis, welches, (cf. die voranstehende Abhandlung von Dr. Crone) in einer nicht ganz kleinen Zahl von Fällen bereits beobachtet und beschrieben worden ist, stellt das Vorkommen von Tuberkulose auf carcinomatöser Basis eine grosse Rarität, in der hier beobachteten und beschriebenen Weise wohl geradezu ein Unicum dar. Die einzige Notiz, die ich aus der Literatur betreffs ähnlicher Beobachtungen habe auffinden können, besteht in einer Angabe Friedländer's in dessen allbekanntem Vortrag „über locale Tuberkulose[1]", die ich in der Wortfassung des Autors untenstehend[2] wiedergebe. Ich selbst habe noch in meinem pathologisch-anatomischen Tagebuche aus der Königsberger Zeit Aufzeichnungen über einen von Herrn Collegen Höftmann exstirpirten Fall von legitimen Mastdarmkrebs, wo bei der mikroskopischen Untersuchung mitten im Krebsgewebe typische Tuberkel (mit centraler Verkäsung) von mir gefunden wurden. Der betreffende Pat. bot, nach Herrn Collegen Höftmann's, auf Mittheilung meines eigenthümlichen Befundes hin, express vorgenommenen Untersuchung sonst keinerlei Zeichen von Tuberkulose dar, so dass das Bestehen einer verbreiteteren Darmtuberkulose, die überdies ja nur sehr selten das Rectum, namentlich dessen untere Abschnitte zu ergreifen pflegt, wohl auszuschliessen war, wonach also die Tuberkelbildung im Bereiche des Mastdarmkrebses wohl nur als eine ganz locale Manifestation des tuberkulösen Processes angesehen werden konnte. Insofern kann also die oben näher geschil-

[1]) v. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge No. 64, p. 518.

[2]) „Schliesslich erwähne ich noch das sehr interessante Auftreten von Tuberkeln im Stroma einer Krebsgeschwulst, welche ihrerseits in der Narbe eines vorher entstandenen Ulcus rodens entstanden war, welcher Mittheilung Friedländer in einer Anmerkung hinzufügt, „dass er durch mündliche Mittheilung erfahren, dass auch Köster neuerdings bei verschiedenen Ulcerationszuständen, bei Krebs etc. Tuberkelknötchen gefunden habe. (In der bald darauf folgenden Originalveröffentlichung Köster's: „Ueber locale Tuberkulose" [Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1873, No. 58 p. 913] findet sich allerdings nichts erwähnt von dem Vorkommen von Tuberkeln im Krebsgewebe.)

derte Combination von Krebs mit localer Tuberkulose an einige ähnliche frühere Beobachtungen angereiht werden. Doch war von einer so innigen Durchdringung beider Gewebe, des Krebsgewebes einerseits, des Tuberkelgewebes andererseits, wie in dem oben näher beschriebenen Falle von Kehlkopfkrebs, in diesem meinem Beispiele von Mastdarmkrebs nicht die Rede und wohl auch, der kurzen Notiz nach zu urtheilen, in den Friedländer-Köster'schen Beobachtungen nicht der Fall, so dass das hier beschriebene Beispiel einer Combination von Krebs mit tuberkelartiger Neubildung ein besonderes Interesse für sich in Anspruch nehmen dürfte.

Ueber die Rolle des Pleuroperitonealendothels bei der Entstehung bindegewebiger Adhäsionen.

Von

Dr. Ferdinand Roloff

Assistenzarzt am pathologischen Institut zu Tübingen.

Entsprechend der enormen Ausbreitung, welche in den letzten Jahrzehnten, dank der antiseptischen bezw. aseptischen Operationsmethode, die Laparotomie gefunden hat, hat sich auch das Interesse der Chirurgen den verschiedenen durch diese Operation mehr oder weniger regelmässig hervorgebrachten secundären Veränderungen zugewandt, unter denen namentlich die Bildung peritonealer Adhäsionen eine grosse und oft verhängnissvolle Rolle spielt. Demgemäss sind in der letzten Zeit eine Anzahl Untersuchungen, welche das Zustandekommen peritonealer Adhäsionen, bezw. die Bindegewebsbildung vom Peritoneum aus, zum Gegenstand haben, zumeist von Chirurgen und Gynäkologen, doch auch von pathologischen Anatomen angestellt worden. Wie natürlich, concentrirt sich das Interesse dieser Untersuchungen in der Hauptsache auf die Frage der Betheiligung des endothelialen (oder epithelialen) Ueberzugs der Serosa an dem Process der Adhäsionsbildung, eine Frage von ebenso grosser praktischer Bedeutung für den Chirurgen, der je nach ihrer Beantwortung Methoden zur beliebigen Verhütung oder Herbeiführung peritonealer Adhäsionen auszubilden suchen wird, wie von theoretischem Interesse für den Embryologen, der aus ihrer Behandlung Material zur Beurtheilung verschiedener wichtiger Controversen, beispielsweise betreffend die Lehre von den Keimblättern, von der Herkunft der „Endothelien" zu gewinnen hofft, und für den Pathologen, dem ihre Erledigung Aufschlüsse geben könnte über Probleme aus der Lehre von der Entzündung, der Regeneration, der Auffassung gewisser Neubildungen u. dergl. mehr. Eine ausführliche Darlegung dieses interessanten Gegenstandes, welche nichts Geringeres bedeuten würde als eine kritische Behandlung umfangreicher Capitel aus der Embryologie, Histologie und Pathologie, kann nicht im Plane der vorliegenden Mittheilung liegen; ich begnüge mich daher mit einer kurzen Beleuchtung des Standes, auf welchem sich die Frage gegenwärtig befindet.

Den Angelpunkt der theoretischen Betrachtungen über Herkunft und Bedeutung des Pleuroperitonealendothels bildet die im Jahre 1881 publicirte Theorie der Gebrüder Hertwig[5] über die Bildung des Coeloms aus dem mittleren Keimblatt, und über die epitheliale Natur des letzteren, sowie die

Theorien über die Entstehung eines neuen, nicht in die epitheliale Ordnung der Keimblätter gefügten Bestandtheils, welcher die Quelle für die Bindesubstanzen und das Blut darstellt, des Mesenchym (Hertwig) oder Parablast (His, Waldeyer*). Schon früher hatte His mit seiner Archiblast- und Parablast-Theorie, nach welcher Bindesubstanzen, Blut und Gefässendothelien von einem nicht eigentlich zum befruchteten Ei gehörigen Theil, dem Dotter, her gebildet werden sollen, die bis dahin allgemein geltende Ansicht von der Einheitlichkeit des mittleren Keimblatts, und von der Ableitung sämmtlicher Stütz- und Bindesubstanzen, einschliesslich der Pleuroperitonealendothelien, von diesem, bestritten, doch hatte seine Auffassung wenig Anklang gefunden. Man betrachtete ganz allgemein die Pleuroperitonealhöhle als einen grossen Spaltraum, einen Lymphspalt, dessen Wand sammt ihrem endothelialen Ueberzug von dem Mesoderm, dem Bindegewebe liefernden Keimblatt, abstamme, und dementsprechend im Stande sei, ohne Weiteres Bindegewebe zu bilden. Die tägliche Erfahrung der Chirurgen, dass seröse Flächen leicht mit einander verwachsen, während z. B. Schleimhautflächen dies nicht thun, liess einen principiellen Unterschied zwischen Mucosa und Serosa annehmen, und bestätigte die Ansicht von der bindegewebigen Natur der letzteren; eine Meinung, die einen etwas übertriebenen, und darum um so charakteristischeren Ausdruck findet in den Worten Wegner's[15], „dass die Bauchhöhle ein Bindegewebsraum sei, dessen Oberfläche nach Eröffnung einer Wundfläche mit grosser Tendenz zur Verwachsung, mit stark ausgeprägter „Plasticität" gleiche". Theoretische Studien und praktische Erfahrungen haben in den letzten Jahren diese Auffassung wesentlich modificirt, jedoch wird die Anschauung von der bindegewebigen Natur des Pleuroperitonealendothels gegenwärtig noch von einer grossen Zahl namhafter Forscher aufrecht erhalten. So gewinnen nach Letulle[8] die Endothelien bei der Entzündung ihren Charakter als Bindegewebszellen zurück, werden wieder beweglich; sie sind überhaupt nichts als etwas modificirte Bindegewebszellen. Nach den experimentellen Beobachtungen Ranvier's[10] schwellen bei der Entzündung die Endothelien des Netzes an, bilden ein Maschenwerk verzweigter und anastomosirender Elemente: „Diese Zellen gleichen den Bindegewebszellen, oder vielmehr es sind Bindegewebszellen". Sie vermehren sich lebhaft und gewinnen allmählich, mit Ablauf der Entzündung, ihre endotheliale Beschaffenheit zurück. Marchand[9] kam bei seinen Fremdkörper-Einheilungsversuchen zu der Ueberzeugung, dass die Endothelien sich sehr lebhaft an der Zell-Wucherung nicht nur, sondern auch an der Bindegewebsproduction betheiligen; über daraus resultirende Schlüsse betreffend die Auffassung der Peritonealendothelien äussert er sich nicht. Die ge-

*) Nach der Darstellung in Hertwig's Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte.

nannten französischen Forscher urtheilen lediglich von histologischen, nicht von entwicklungsgeschichtlichen Gesichtspunkten aus. Nimmt man aber den Standpunkt der oben erwähnten embryologischen Theorien ein, so kommt man nothgedrungen zu Zweifeln an ihren Anschauungen. Nach Hertwig entsteht das mittlere Keimblatt durch Wucherung vom inneren aus, und stellt zunächst eine solide Lage exquisit epithelialer und epithelartig angeordneter Elemente dar, welche später durch Spaltung in ihrem Innern das Coelom, die Leibeshöhle, entstehen lässt. Von den epithelialen Elementen dieses Blattes entstammen ausser den quergestreiften Muskeln namentlich die Epithelien des Urogenitalapparats, und die Epithelien der Pleuroperitonealhöhle. Blut, Bindesubstanzen und glatte Muskeln aber verdanken ihren Ursprung einer neuen Bildung, dem Mesenchym oder Zwischenblatt, welches von amöboiden Zellen gebildet wird, die sich aus der epithelialen Ordnung loslösen und als Flickgewebe alle Spalten und Lücken ausfüllen. Dieser Gewebsart ist natürlich auch die Bildung der entzündlichen Adhäsionen zuzuschreiben. Die Theorien von His und Waldeyer, wenn schon nicht unwesentlich von derjenigen Hertwig's abweichend, stimmen mit ihr in der Annahme einer ausserhalb der epithelialen Keimblätteranlage vorhandenen matrix für Blut und Bindesubstanzen überein. Die Bedeutung dieser Theorien für die uns interessirende Frage liegt auf der Hand, wenn man das heutzutage wohl allgemein anerkannte Gesetz von der legitimen Succession der Zellen in Betracht zieht. Rechnet man zu den Derivaten des eigentlichen Mesoderms auch das Bindegewebe, so kann man nach diesem Gesetze annehmen, dass die Endothelien der Pleuroperitonealhöhle aus sich heraus Bindegewebe bilden können, doch bleibt nicht verständlich, warum die übrigen epithelialen Abkömmlinge des mittleren Keimblattes, die Epithelien der Niere und der Hoden beispielsweise, niemals sich an einer Bindegewebsproduction betheiligen, und weiter, warum dies nicht auch die Epithelien des inneren Keimblattes thun, von dem jene doch direct abstammen, sondern immer nur die mit den Epithelien verbundenen Bindesubstanzen. Die Frage würde sich darauf zuspitzen, an welchem Zeitpunkte der Entwicklung man das Gesetz der legitimen Succession in Kraft treten lassen will, und man kommt über die Schwierigkeit der Erklärung des grossen Unterschiedes zwischen den epithelialen und den bindegewebigen Abkömmlingen des Mittelblattes nicht hinaus. Leichter verständlich wird dies Verhältniss nach den eben erwähnten Theorien. Die eigentlichen, epithelial geordneten Keimblätter liefern nur specifische Elemente, wie Epithelien, quergestreifte Muskeln; alles Flick- und Narbengewebe, sammt Blut und glatten Muskeln aber stammt von dem Mesenchym oder Parablast, sei es nun, dass die Elemente desselben ihre histogenetische Sonderstellung der Loslösung aus dem epithelialen Verbande nach Hertwig, oder der Herkunft von Dottermaterial nach His, oder der secundären Furchung nach

Waldeyer verdanken. Das Pleuroperitonealepithel ist hiernach ein echtes Epithel, das nur eine morphologische Veränderung, die Abplattung, erfahren hat, ohne damit seines Charakters und seines Rechtes auf legitime, d. h. rein epitheliale, Succession verlustig zu gehen, und es ist niemals im Stande, sich an der Production von Bindegewebe zu betheiligen. Für diese Auffassung sprechen ausser den entwicklungsgeschichtlichen auch histologische Beobachtungen, vor Allem die Thatsache, dass unter bestimmten Umständen die Peritonealepithelien den Charakter von Flimmerzellen, also exquisit epithelialer Elemente, haben, wie es ganz gewöhnlich beim weiblichen Frosch zur Zeit der Brunst, aber auch bei jungen warmblütigen Thieren beobachtet werden kann. Auch die Formveränderungen, welche sie bei Proliferations- und Entzündungszuständen annehmen, und welche im Wesentlichen in Schwellung bestehen, wodurch die Zellen meist noch epithelähnlicher werden, müssen nicht unbedingt, soweit sie nicht Degenerationserscheinungen sind, als Uebergang zur Bindegewebszellbildung, wie Ranvier und Letulle wollen, aufgefasst werden, sondern könnten ebensowohl als Zeichen einer Rückkehr zu dem embryonalen hochepithelialen Zustand, zur Einleitung einer Neubildung gleichwerthiger Elemente, gelten.

Die Auffassung der Serosa-Zellen als echter Epithelien hat hauptsächlich in Deutschland, doch auch anderweit neuerdings immer zahlreichere Anhänger gefunden. So spricht sich in neuester Zeit Kolossow[7] sehr entschieden für dieselbe aus auf Grund morphologischer Untersuchungen, wesentlich auch auf den Befund flimmernder Peritonealepithelien bei jungen Säugethieren gestützt. Er erklärt die Bauchhöhle für einen vollkommen geschlossenen Epithelraum und leugnet auch das Vorhandensein offener Communicationen zwischen ihr und dem Lymphgefässsystem; überhaupt nimmt er in allen das Peritoneum betreffenden Controversen scharf gegen Ranvier Stellung. Auch zahlreiche der in neuerer Zeit von Chirurgen angestellten Experimentaluntersuchungen wie die von Walthard[14], Delbet*), Stern[11], v. Dembowski[3], Keltenborn[6], Thomson[13], die vornehmlich vom Gesichtspunkt des Praktikers aus die Entstehung peritonealer Adhäsionen behandeln, fussen, wenn auch nicht immer ausgesprochenermassen, auf der gleichen Auffassung, insofern meistens in einer Schädigung oder Nekrose der Epithelien, oder in dem Vorhandensein grober Wundflächen, im Wesentlichen also immer im Fehlen der Epitheldecke, der Grund für die Adhäsionsbildung gesucht wird. Die interessanten Beobachtungen Grasers[4], des Einzigen, welcher systematische histologische Untersuchungen über diese Frage angestellt hat, können ebenfalls in diesem Sinne gedeutet werden. Graser verfolgte die histologischen Vor-

*) Nach der Angabe Walthards; die Arbeit von Delbet war mir leider nicht zugänglich.

gänge bei der unmittelbaren Verwachsung zweier Peritonealblätter, und machte zunächst die merkwürdige Beobachtung, dass zwei Serosa-Flächen, wenn sie ohne Eröffnung der Bauchhöhle aneinander genäht wurden, überhaupt nicht verwuchsen, eine „Tendenz zur Verwachsung" beim Peritoneum also nicht angenommen werden kann. Wurde die Bauchhöhle eröffnet, so verwuchsen die zusammengehefteten Flächen, und es liessen sich dabei verschiedene Arten der Verbindung constatiren. Stellenweise trat eine wirkliche „prima intentio" der Epithellagen ein, sie verklebten so fest mit einander, dass bisweilen eher die Subserosa, als diese Verbindung zu zerreissen war. Doch kam dies nur ausnahmsweise vor, der grösste Theil der Erscheinungen bestand in Degeneration und Verschwinden der Epithelien, und demnächstiger bindegewebiger Vereinigung der Subserosa-Blätter. Andeutungen, dass aus den Epithelien Bindegewebe hervorginge, konnte Graser jedenfalls nicht constatiren. Marchand[9], der die Rolle der Epithelien mehr beiläufig berührt, giebt, obwohl von der Betheiligung derselben bei der Bindegewebsbildung überzeugt, doch an, dass die Epithellage unter den eingebrachten Fremdkörpern zunächst immer verschwand, sodass die Hauptmasse des Fremdkörpers immer in directen Contact mit der Subserosa kam; nur am Rande fanden sich einzelne Bilder, welche Umwandlungen von epithelialen Zellen in Fibroblasten zu beweisen schienen.

Es scheint nach diesen Beobachtungen im Allgemeinen eine Entfernung oder Schädigung des Peritonealepithels die Vorbedingung für das Entstehen bindegewebiger Verwachsungen zu bilden. Ist dies richtig, so kann der für die chirurgische Praxis so wichtige Unterschied zwischen Darmschleimhaut und Serosa hinsichtlich der Verwachsungsfähigkeit nicht als ein principieller, sondern nur als ein quantitativer, entsprechend der so verschiedenen Dicke der beiderseitigen Epithellagen, betrachtet werden. Wenn man die Schleimhautepithelien und Drüsen entfernt oder zum Absterben bringt, so verwächst die Submucosa auch, nur gehören hierzu natürlich viel energischere Eingriffe und längere Zeiträume, als bei dem zarten einschichtigen Serosa-Epithel, bei dem die Naht schon genügt, um an vielen Stellen Desquamation hervorzubringen.

Vom Standpunkt der Hertwig'schen Theorie aus würde sich nun fernerhin, um diese Seite der Frage nur zu berühren, das Vorkommen ausgeprägt carcinomatöser, primär von der Serosa ausgehender Neubildungen der Bauch- und Brusthöhle, vollkommen im Sinne des Gesetzes von der legitimen Succession, das ja auch für die Geschwulstlehre allgemein angenommen ist, verstehen lassen. Man wird diese Tumoren consequenterweise, ihrem Bau entsprechend, als Carcinome und nicht wie früher als Sarcome bezeichnen, zu denen sie immer nur mit einem gewissen Gefühl der Unbefriedigung gerechnet werden können. Diese Consequenz ist neuerdings auch thatsächlich von den Pathologen vielfach gezogen worden.

Scheint sich so im Ganzen genommen die Wage zu Gunsten der zuletzt besprochenen Auffassung zu neigen, so darf doch keineswegs übersehen werden, dass die Frage noch weit von einer endgültigen Lösung entfernt ist, und dass namentlich die auf directe histologische Untersuchungen gestützten Ansichten von Letulle, Ranvier, Marchand sehr gewichtige Einwände gegen die hauptsächlich auf theoretischen Erwägungen fussende Meinung der Gegner darstellen. Es wird sonach wohl jeder, wenn auch kleine Beitrag zur Beurtheilung der ebenso interessanten wie schwierigen Frage gerechtfertigt erscheinen, und gern bin ich deshalb einer Anregung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Professor Baumgarten, gefolgt, indem ich das Verhältniss der Pleuroperitonealendothelien zum neugebildeten Bindegewebe, wie es sich bei chronisch entzündlichen Processen der serösen Häute darstellt, von diesem Gesichtspunkt aus einer Untersuchung unterwarf. Es erschien dies um so mehr gerechtfertigt, als sich in der Literatur nur spärliche und kurze Angaben über das genannte Verhältniss finden, so in Cornil und Ranvier's Manuel d'histologie pathologique,[2] und in einer Arbeit von Werth[16] über pseudomyxoma peritonei. Werth beobachtete eine Art von „Organisation" des in die Bauchhöhle ergossenen gallertigen Inhalts eines Ovarialcystoms; von der Serosa aus erstreckten sich endothelbekleidete gefässhaltige Bindegewebszüge in die gelatinösen Massen hinein. Strassmann[12] beobachtete einen ähnlichen Fall, vermisste aber den endothelialen Überzug der Bindegewebszüge. Er nimmt, auf Werth Bezug nehmend, an, dass in seinem Falle der Überzug, den er sich durch seitliches Hinaufschieben von der Serosa her entstehend denkt, noch nicht gebildet war. E. Neumann*) war das Auftreten grosser Epithelzellen bei Perisplenitis villosa aufgefallen, doch hat er den Befund nicht veröffentlicht.

Gelegenheit zu dieser Untersuchung gaben mir zunächst mehr zufällig einige Fälle von Perioophoritis adhaesiva. Das Keimepithel des Ovariums, durch seinen Aufbau aus einer dicht geschlossenen Lage cylindrischer Zellen als echtes Epithel morphologisch charakterisirt, ist doch nach der Hertwig'schen Anschauung entwicklungsgeschichtlich mit dem Epithel der gesammten Bauchhöhle identisch, und nur durch die Conservirung seiner embryonalen Beschaffenheit von ihm wesentlich verschieden. Es musste von Interesse sein, gerade sein Verhalten zum Bindegewebe zu betrachten, und gerade hierüber sind mir in der Literatur keine Angaben aufgestossen.

Das Material, welches mir zur Verfügung stand, waren Fälle von Perioophoritis infolge verschiedener Affectionen, Tumoren und Verlagerungen des Uterus insbesondere, einmal eine allgemeine Bauchfelltuberkulose. Der Befund war, ganz unabhängig von der Aetiologie, immer der gleiche.

---

*) Nach einer mündlichen Mittheilung an Herrn Professor Baumgarten.

An den Stellen, wo die bindegewebigen Adhäsionen mit dem Organ in feste Verbindung treten, ist die Epithelschicht stets durchbrochen, die Adhäsionsstränge stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit der unter dem Epithel liegenden, normalerweise sehr schmalen, als „Tunica albuginea" bezeichneten Bindegewebsschicht, welche indessen in der Regel an den Stellen, wo die Adhäsionen ansitzen, vielfach auch an anderen, vom glatten Epithelbezug bedeckten Stellen, eine mehr weniger erhebliche Verbreiterung gegenüber der Norm aufweist, oft in Gestalt runder Buckel prominirt. Das Keimepithel nun zeigt gegenüber den Bindewebszügen ein doppeltes Verhalten. Stellenweise hört es an den Fusspunkten der Bindegewebsstränge mit scharfer Grenze auf, so dass es den Anschein hat, als sei es vor der hervorwachsenden Bindegewebsmasse im Bezirke des Querschnitts derselben entweder verschwunden, oder in ihr aufgegangen, indem vielleicht letztere aus dem betreffenden Epithelbezirk direct hervorgegangen und erst secundär mit der darunterliegenden Bindegewebsschicht in Verbindung getreten sei. Dieses Verhalten, das vollständige Aufhören des Epithelbelags am Fusse der perioophoritischen Stränge, bildet indessen nicht die Regel. An den meisten Stellen sieht man den Epithelbelag vom Ovarium aus mit auf die neugebildeten Stränge übergehen und dieselben eine längere oder kürzere Strecke weit überziehen, was vielfach den Eindruck hervorruft, dass das Epithel lediglich von dem unter ihm hervorwachsenden Bindegewebe vorgestülpt und sozusagen als Überzug mitgenommen worden ist; freilich erscheint die vom Epithel überzogene Strecke der Neomembranen oft so gross, dass man eine Vermehrung der Epithelzellen während des Wachsthumsprocesses der Granulationen annehmen muss, da die Menge des Epithels, welche dem Stück der Ovarialoberfläche, von der die Proliferation ausgeht, entspräche, zur Bedeckung der Neubildung ungenügend sein würde. Jedenfalls erscheint das Vorhandensein des Epithelbelags, wenigstens in der Nähe des Ovariums, auf den Adhäsionen durchaus als die Regel; dass man nicht selten nackte Stellen findet, dürfte seinen Grund zweifellos in der grossen Hinfälligkeit des Epithelbelags, seiner sehr losen Verbindung mit dem darunter liegenden Bindegewebe und der daraus resultirenden leichten Desquamation haben. Diese Eigenschaften gelten ja auch schon für das Epithel des ganz normalen Eierstockes; an einem Ovarium, das während der Obduction mit den Fingern angefasst worden ist, wird man meist ganz vergeblich nach der epithelialen Bekleidung suchen, oder diese nur ganz lückenhaft wiederfinden. Will man dieselbe unverletzt beobachten, so muss man die Organe so frisch als möglich, möglichst bald nach dem Tode, und sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle, in schonendster Weise, ohne sie zu berühren, herauslösen und sofort in die Fixationsflüssigkeit (ich habe als solche mit befriedigendem Resultate Müller'sche Flüssigkeit benutzt) versenken. Dass bei aller Vorsicht, namentlich wenn die Leiche nicht

mehr ganz frisch ist, bei der Herausnahme und bei den verschiedenen Manipulationen, die das Präparat bis zur Einbettung durchzumachen hat, einige der Epithelien verloren gehen, ist erklärlich. Die grosse Neigung der Epithelien zur Abschuppung besonders auf den Neomembranen documentirt sich besonders hübsch an einigen meiner Präparate an Stellen, wo die perioophoritischen Stränge Brücken von einer Stelle der Ovarialoberfläche zur andern bilden und so kleine Hohlräume abschliessen; hier sieht man unter amorphen Massen und Zelltrümmern häufig kleine Stücke des losgelösten Epithelbelags, durch das Celloidin festgehalten, liegen, ähnlich wie man z. B. in entzündeten Bronchien losgelöste Partien des Flimmerepithels im Secret verstreut beobachtet. Dass das häufige Fehlen des Epithels namentlich an den zarten Adhäsionsfäden eine Folge äusserer Insulte ist, geht auch daraus hervor, dass man es an den geschützten Stellen derselben, in den Winkeln und Buchten, welche die mit einander anastomosirenden Stränge bilden, ganz regelmässig findet. Auch der nicht seltene Anblick, dass die Epitheldecke, durch einen schmalen Spalt von der zugehörigen Bindegewebslage getrennt, streckenweise parallel mit ihm dahin zieht, offenbar durch Einwirkung der Fixationsflüssigkeit oder eine mechanische Beeinflussung von ihm getrennt, spricht für einen sehr losen Zusammenhang zwischen Epithel und Bindegewebe. Bisweilen sieht man Stellen, wo innerhalb der Stränge kleine Hohlräume mit dem Epithel ausgekleidet sind, so dass ein Bild wie eines drüsigen Raumes, einem Schilddrüsenfollikel z. B. ähnlich, entsteht. Offenbar ist dies so zu erklären, dass hier Brückenbildungen von einer Stelle des Stranges zu der andern vorliegen, die im Schnitt gerade der Länge nach getroffen sind. Namentlich an solchen geschützten Stellen trifft man das Epithel in grosser Entfernung von der Ovarialfläche, so dass eine continuirliche Entwicklung desselben von dort aus schwer annehmbar erscheint.

In der Form gleichen diese Epithelien denen des normalen Eierstocksüberzuges, es sind niedrige cylindrische, genauer gesagt, prismatische Elemente, welche in der Flächenaufsicht ein zierliches Pflaster darstellen, mit relativ wenig Protoplasma und ovalen Kernen. Doch sind gewisse Formverschiedenheiten an diesen Epithelzellen nicht ausgeschlossen. So lassen sich Stellen an der Oberfläche des Ovariums constatiren, an denen sonst nichts von der Norm Abweichendes vorliegt, wo das Epithel eine Strecke weit den streng cylindrischen Charakter verliert; die Zellen erscheinen mehr rundlich, die Kerne weniger langgestreckt, sie stehen nicht mehr so streng senkrecht auf der Oberfläche. Zum Theil liegen sie sogar mit dieser parallel, so dass mitten im Cylinderepithelbezug anscheinend von Plattenepithel bedeckte Strecken auftreten. Diesen mehr „endothelialen“ Typus zeigt das Epithel besonders häufig im Überzug der neugebildeten Bindegewebszüge, indessen auch hier nicht ausschliesslich, sondern es finden sich

auch auf diesen Stellen von exquisit epithelialem Charakter, Cylinderzellen von der gleichen Höhe wie auf dem Ovarium.

Hier und da sieht man die Neomembranen der epithelbekleideten Oberfläche des Ovariums ganz innig anliegen, so dass es den Anschein erweckt, als sei hier ein fester Zusammenhang zwischen ihnen und der Epithelfläche vorhanden, bezw. erstere aus den Epithelien hervorgewachsen. Indessen abgesehen davon, dass an den Epithelien niemals Erscheinungen zu bemerken sind, welche auf eine Vermehrung oder auf eine Production von Bindegewebe hinweisen könnten, ergiebt eine genauere Betrachtung dieser Stellen, dass es sich nur um eine zufällige Lagerung der Neomembranen parallel der Oberfläche handelt, mit der sie vielleicht durch eine gewisse Schrumpfung bei der Fixation und Härtung in noch innigeren Contact gebracht wurden. Dass an diesen Stellen kein Structurzusammenhang zwischen Neomembranen und Ovarium besteht, geht absolut sicher daraus hervor, dass die Bindegewebsfasern der ersteren und die der Tunica albuginea des letzteren, sammt den darin enthaltenen Gefässen, einander durchaus parallel, durch die Epithelschicht getrennt, verlaufen, und niemals Fasern oder Gefässe durch diese hindurch von einer Bindegewebslage zur andern ziehen. Bei denjenigen Stellen hingegen, wo bei fehlendem Epithel die beiderseitigen Bindegewebslagen mit einander in Berührung treten, gehen Fasern und Gefässe senkrecht zur Oberfläche aus dem Ovarium heraus und setzen sich in die Neomembranen hinein fort.

Rufen sonach die geschilderten Verhältnisse der Perioophoritis adhaesiva an den mit einem deutlichen niederen Cylinderepithel bekleideten Partien den Eindruck hervor, dass zwischen Epithel und Bindegewebe kein inniger Zusammenhang besteht, finden sich speciell keinerlei Anzeichen, welche für eine Entstehung von Bindegewebslamellen aus Epithelien sprechen könnten, so bemerkt man doch andererseits Stellen an den neugebildeten Zügen, welche den Verdacht einer Differenzirung einer Epitheldecke aus den obersten bindegewebigen Zellenlagen zu erwecken geeignet sind. Es sind dies solche Stellen, an denen die oberste Schicht aus Zellen besteht, welche sehr stark an die „Endothelien," wie sie sich in den Blutgefässen präsentiren, erinnern; grosse sehr platte Elemente, bei denen der Protoplasmaleib erheblich dünner ist als der Kern, die dementsprechend im Durchschnitt Spindelform bieten, und deren Kerne entsprechend der grossen Breite der Zellleiber weit auseinander gerückt erscheinen. Auch bei Flächenansicht bieten die mit solchen Zellen belegten Stellen das Bild eines „endothelialen" Überzugs; ovale blass gefärbte Kerne in regelmässigen Abständen von einander. Diese Zellen stehen aber, im auffälligen Gegensatz zu den als „Epithelien" imponirenden, in einem sehr innigen Zusammenhang mit der benachbarten Bindegewebsschicht; sie lösen sich nie von dieser los, und wenn an solchen Faserzügen Spaltungen auftreten, so

finden sie sich zwischen den einzelnen Bündeln, nicht zwischen Zellüberzug und Fasern, wie es bei den exquisit epithelialen Strecken der Fall ist. Übergangsformen zwischen diesen und den deutlich epithelialen Elementen habe ich an diesen Präparaten nicht constatiren können.

Ueber die Frage, inwieweit das Keimepithel des Ovariums sich an der Bildung des epithelialen Überzugs der Bindegewebszüge betheiligt, vermögen meine Präparate keinen Aufschluss zu geben, da sich Vermehrungserscheinungen, speciell Kerntheilungsfiguren, an den Keimepithelzellen, wie auch an den zweifellos neugebildeten Epithelien, nicht gefunden haben, sei es, weil der Process an den zur Untersuchung gelangten Stellen nicht mehr im Fortschreiten begriffen, oder weil infolge der Art der Gewinnung des Materials aus der Leiche und der Fixirungsmethode in Müller'scher Flüssigkeit eine Darstellung karyokinetischer Figuren nicht zu erzielen war.

Zum Vergleiche wurden nunmehr entsprechende Untersuchungen einiger Fälle von Perisplenitis, Perihepatitis, Pleuritis chronica adhaesiva und villosa vorgenommen.

Die dabei erhobenen Befunde zeigen eine ganz überraschend Übereinstimmung mit denen der Perioophoritis chronica. Die zarten Bindegewebsfäden sind bedeckt mit einer einfachen Lage eines niedrigen Epithels. In Bezug auf die Vollständigkeit der Epitheldecke war etwas auffallend, dass sie an den meisten dieser Präparate grösser war als an denen von Perioophoritis. Es erklärt sich dies wahrscheinlich aus Zufälligkeiten in dem Zustand und der Behandlung des Leichenmaterials; denn ich zweifle nicht, dass von Natur die Epitheldecke immer überall gleichmässig ist, soweit die Granulationen nicht ganz jung sind. Wenn aber beispielsweise die Ovarien mit ihren Adhäsionen in einer im kleinen Becken angesammelten Flüssigkeitsmenge liegen, so wird jedenfalls durch die von jener bewirkte Maceration das Epithel an diesen Regionen bei der Section entweder schon abgelöst, oder doch bedeutend hinfälliger geworden sein, als es an den höher und relativ trockener gelegenen Partieen der Fall ist.

Der Form nach gleicht das Epithel der Bindegewebszüge vollkommen dem der normalen Serosa. Wie hier, so stellen auch dort die Zellen eine vollkommen geschlossene Lage platter Elemente dar, deren Kerne dicht aneinander stehen, und deren Leiber in der Peripherie nicht erheblich dünner sind als an der Stelle des Kerns, die also auf dem senkrechten Durchschnitt nicht eine spindelige, sondern eine mehr rechteckige Gestalt haben. Sie unterscheiden sich durch diese beiden Momente auffällig von den Gefäss-Endothelien, welche in ähnlich dichtem Schluss und ähnlicher Höhe nur an kleinen, besonders an neugebildeten Gefässen erscheinen, woselbst sie bisweilen auch einen epithelartigen Habitus besitzen, der den Gefässdurchschnitten ein drüsengangähnliches Aussehen verleihen kann. Diese Differenz ermöglicht die Unterscheidung zwischen Pleuroperitoneal- und Gefässendothel

wohl meistens, wenigstens für die menschliche Histologie; beim Kaninchen freilich sind die Pleuroperitonealendothelien viel mehr abgeplattet und Endothelien ähnlich.

Höhere, cylindrische Epithelien, wie an den dem Ovarium benachbarten Adhäsionen, sind mir an denen der Leber, Milz und der Pleura nicht zu Gesicht gekommen, was möglicherweise nur zufällig ist, vielleicht mit dem gerade vorliegenden Entwicklungsstadium der betreffenden Adhäsionen zusammenhängt. Dagegen waren stellenweise einige andere Formverschiedenheiten an den Epithelien zu constatiren. So waren die Epithelien auf den mit Adhäsionen besetzten Flächen der Organe vielfach nicht mehr so glatt und regelmässig wie in der Norm, sondern ungleichmässig verdickt, wie aufgequollen, mehr kubisch oder kuglig, so dass an diesen Stellen der Epithelbelag noch auffallender prominent erschien als sonst, dabei immer scharf von den unter ihm liegenden Bindegewebsschichten zu unterscheiden. Eine andere Erscheinung fand sich sehr auffallend in Präparaten von einer Pleuritis prolifera, bei der die Serosa an einigen Stellen mit zarten, sehr gefässreichen und injicirten Zöttchen besetzt war, ohne dass eigentliche Adhäsionen vorhanden waren, ein Befund, bei dem man vielleicht annehmen konnte, den Process der Gewebsneubildung noch im Gange zu finden. Hier sieht man stellenweise an den äussersten Enden der — im Übrigen gerade in diesem Falle mit sehr schönem gleichmässigem Epithel bekleideten — feinen Fädchen den Überzug nicht aus dem geschlossenen Epithel, sondern aus weitläufiger liegenden spindligen Elementen bestehend, die mit wachsendem Abstand von der Spitze dichter und höher werden, und an die sich ohne eine scharfe Grenze das ausgeprägte Epithel anschliesst, so dass man hier wohl an eine Differenzirung der Epithelien aus Fibroblasten heraus denken kann.

Was die bindegewebige Grundlage der Serosa betrifft, so gilt von ihr dasselbe, wie von der Tunica albuginea des Ovariums; sie ist an den mit Adhäsionen besetzten Flächen verdickt, bald gleichmässig, bald ungleichmässig, Anschwellungen und Prominenzen bildend. Auch hier steht der faserige gefässhaltige Grundstock der Adhäsionsstränge immer in unmittelbarem Zusammenhange mit der Subserosa, nirgends sind Andeutungen eines innigeren Zusammenhanges mit der Serosa, soweit sie mit Epithel bekleidet ist, bemerkbar.

Der bindegewebige Antheil der neugebildeten Bindegewebsstränge besteht aus zarten parallelen Fasern, zwischen denen zumeist typische, mit länglichen, in der Richtung der Fasern stehenden Kernen ausgestattete Bindegewebszellen, und mehr weniger reichliche Gefässe liegen. An manchen Stellen finden sich Zellnester, die aus sehr voluminösen, mit grossen bläschenförmigen Kernen versehenen Zellen zusammengesetzt sind, offenbar Anhäufungen junger Fibroblasten, Centren der weiteren Bindegewebs-

bildung, darstellend. Diese Bilder sieht man namentlich zahlreich an einigen Präparaten von Perioophoritis, und regelmässig bei der Pleuritis villosa, an den epithellosen Enden der Granulationen, welche vielfach ganz aus solchen embryonalen Bindegewebs-Elementen bestehen.

Der Eindruck, der Alles in Allem genommen aus den geschilderten mikroskopischen Verhältnissen resultirt, ist jedenfalls der, dass das Epithel meistentheils in einer so scharf begrenzten Form und in so losem Zusammenhange mit den bindegewebigen Substraten getroffen wird, dass man eher geneigt sein wird, eine principielle Verschiedenheit zwischen diesen beiden Gewebsarten anzunehmen und den Übergang der einen in die andere für unwahrscheinlich zu halten. Eine endgültige Entscheidung hierüber kann man natürlich von solchen Untersuchungen der fertigen Producte des Processes nicht erwarten, sondern es sind dazu Untersuchungen der peritonealen Bindegewebsbildung in allen Stadien nothwendig, und dies lässt sich nur auf experimentellem Wege ermöglichen. Ich möchte in Folgendem über einige Experimente berichten, die ich in dieser Hinsicht angestellt habe, geleitet von dem Plane, festzustellen, ob einerseits eine Betheiligung des Epithels der Bauchhöhle an der Lieferung der jungen Bindegewebselemente zuzugestehen oder auszuschliessen, und ob andererseits die Herkunft der Epithelien, welche die neugebildeten Gewebszüge überkleiden, lediglich auf das präexistirende Epithel, oder auch auf das Granulationsgewebe selbst zurückzuführen sei.

Bevor ich auf die definitiv von mir verwendete Versuchsmethode eingehe, will ich einige Versuche erwähnen, die ich gemacht habe, um mit chemischen Reizmitteln eine chronische Peritonitis zu erzeugen. Gelegentlich von Laparotomien, die zu anderen Zwecken gemacht wurden, habe ich bei Kaninchen mehrere Male Bauchfellflächen und Ovarien mit Jodtinctur mehr oder weniger energisch betupft; es zeigte sich, dass schon nach einigen Stunden jede Spur dieses Eingriffs verschwunden, und auch nach Tagen nichts von einer entzündlichen Reaction oder Wucherung zu bemerken war. Ferner habe ich zwei Kaninchen je 1 ccm eines 1procentigen Jequirity-Infuses in die Bauchhöhle gespritzt. Die Thiere schienen danach sich krank zu fühlen, sahen struppig aus und frassen nicht; ich laparotomirte beide 24 Stunden nach der Injection und fand in der Bauchhöhle ein reichliches trübes, fädige Niederschläge absetzendes Exsudat, welches sehr reichlich Eiterkörperchen, aber keinerlei Bacterien enthielt, wie mikroskopische und culturelle Untersuchung ergab. Die Serosa sah diffus trüb und geschwellt aus. Nach weiteren 4 Tagen wurde das eine der Thiere zum zweiten Male laparotomirt, und jetzt zeigte sich die Serosa wieder völlig normal, das Exsudat war völlig geschwunden. Beide Thiere sind seitdem bei vollkommener Gesundheit.

Zufällig hatte ich bei früheren Laparotomien die Beobachtung gemacht, dass nach Einbringung eines Gemisches von Jodol und Aristol in die Bauch-

höhle regelmässig Adhäsionen entstanden, in deren Basis die pulverförmigen Fremdkörper innerhalb tuberkelähnlicher Knötchen mit zahlreichen grossen Riesenzellen lagen. Um festzustellen, welchem der beiden genannten Präparate hauptsächlich die Bildung dieser Knötchen zuzuschreiben sei, streute ich zwei Kaninchen reines Jodol, und zweien reines Aristol in die Bauchhöhle. Die Autopsie nach 14 Tagen ergab, dass das Jodol bei beiden Kaninchen spurlos verschwunden, die Serosa derselben vollkommen normal und ohne irgend welche Adhäsionen war, während das Aristol in beiden Fällen sich in zahlreichen Klümpchen in der Bauchhöhle verstreut, namentlich an der Nahtlinie aufgehäuft, von jungem Bindegewebe eingeschlossen fand und überall zu Adhäsionen beider Serosablätter geführt hatte.

Nach dieser Erfahrung hätte das Aristol wohl als geeignetes Mittel zur beliebigen Erzielung peritonealer Adhäsionen dienen können, aber da es mir darauf ankam, die Betheiligung der möglichst unbeeinflussten Endothelien bei der Bindegewebsneubildung zu studiren, habe ich es vorgezogen, von allen Reizmitteln, bei welchen eine durch chemische Wirkung hervorgerufene Degeneration bezw. Nekrose der Endothelzellen nicht auszuschliessen war, abzusehen, und lediglich einen möglichst indifferenten Fremdkörper der Umwachsung in der Bauchhöhle auszusetzen. Ich wählte dazu Seidenfäden Nr. 2, die ich, um womöglich den Einfluss der Carbolsäure, mit der sie z. Th. imprägnirt waren, auszuschalten, in sterilisirter Kochsalzlösung auswusch; in einigen Versuchen wandte ich auch unpräparirte Seide an.

Aus dem gleichen Grunde, um die Wirkung von Antisepticis auf das Peritoneum zu vermeiden, befleissigte ich mich bei allen Operationen einer möglichst reinen Aseptik. Bei dem Interesse, welches die Operationsmethodik bei der experimentellen Laparotomie namentlich für die Chirurgen, die sich ja vielfach in neuerer Zeit mit derartigen Studien beschäftigt haben, vielleicht bieten dürfte, glaube ich es für gerechtfertigt halten zu dürfen, wenn ich der von mir befolgten Operationsweise, die sehr zufriedenstellende Resultate ergeben hat, einige Worte widme.

Meine Versuchsthiere waren, wie bereits erwähnt, Kaninchen; Katzen, deren Peritonealepithel nach Graser's Angabe geeigneter zu solchen Untersuchungen ist, standen mir nicht zur Verfügung. Die Thiere wurden, mittels des Malassez'schen Halters in Rückenlage fixirt, betäubt, und zwar bewährte sich hierbei ausgezeichnet die mit Hilfe einer kleinen, der Julliard-schen nachgebildeten Maske ausgeführte Aethernarkose. Ganz geringe Aethermengen genügen, um ein Kaninchen in tiefe Narkose zu versetzen und längere Zeit, ohne dass man nachzugiessen braucht, darin zu erhalten. Die Gefahr des Narkosetodes ist dabei weitaus geringer als bei Verwendung von Chloroform, welches die Thiere bei der grössten Vorsicht oft ganz unerwartet und plötzlich tödtet, während man bei der Aethernarkose nur die Athmung zu beobachten braucht, um jederzeit eine herannahende Gefahr

constatiren und durch Entfernung der Maske coupiren zu können. Ebensogut wie bei Kaninchen bewährt sich die Aethernarkose z. B. auch bei Ratten. Man kann auf diese Weise mit einem Assistenten oder zur Noth auch allein ziemlich langwierige Operationen in aller Ruhe an einem gut narkotisirten Thiere ausführen. Ohne Narkose zu laparotomiren, wie es z. B. Stern wegen mangelnder Assistenz gethan hat, scheint mir aus Rücksicht sowohl auf das Versuchsthier als auf den Erfolg des Experiments nicht gerechtfertigt werden zu können. Die Kaninchen sind bei der Durchschneidung der Bauchmuskellagen und des Peritoneums ausserordentlich empfindlich; wenn dabei einmal die Narkose nicht ganz vollkommen ist, so zucken und schreien sie sofort, die Darmschlingen treten mit Gewalt hervor, man kann nicht ruhig operiren und es besteht fortwährend die Gefahr, dass man die Därme verletzt oder dass ihre Serosa mit der äusseren behaarten Haut in Berührung kommt und inficirt wird.

Die Operation wurde nun weiterhin folgendermassen vorbereitet. Die Bauchhaut des Thieres wurde in der Mittellinie in einem ca. 8 cm langen und 4 cm breiten Streifen nach vorheriger Befeuchtung mit warmer Lysol- oder auch Kochsalzlösung glatt rasirt, dann das ganze Kaninchen mit einer mehrfachen Lage sterilisirter Verbandgaze umwickelt, in welche entsprechend der rasirten Stelle ein Fenster geschnitten wurde. Sämmtliche Instrumente wurden, nachdem sie eine zeitlang in $3\,^0/_0$ Carbolsäure gelegen, in sterilisirter Kochsalzlösung abgewaschen und aus dieser während der Operation genommen; die zur Einlegung und zur Naht bestimmten Fäden kamen direct in die sterilisirte Kochsalzlösung. Meine Hände reinigte ich anfangs ausser mit Wasser, Seife und Bürste noch mit Sublimat, doch habe ich dies später aus Rücksicht auf meine Haut weggelassen und mich mit Bürste, Wasser und Seife begnügt. Die Resultate bezügl. der Aseptik wurden dadurch nicht im Mindesten modificirt; übrigens kam bei diesen Operationen die Hand nur ganz ausnahmsweise mit der Serosa oder der Wundfläche direct in Berührung. Der Operationsraum war das gewöhnliche Arbeitszimmer in der pathologisch-anatomischen Abtheilung des Instituts; es verdient dies hervorgehoben zu werden, da ja die Luft in solchen Räumen vielfach für besonders reich an besonders gefährlichen Erregern septischer Infectionen gehalten wird; Thomson ist so weit gegangen, sich zur Vermeidung dieser Luft einen grossen Glaskasten bauen zu lassen, innerhalb dessen er in sterilisirter Luft laparotomirte.

Bei der Operation selbst verfuhr ich nun einfach so, dass ich, nach Freilegung der linea alba durch einen mehrere cm langen Hautschnitt, einen kleinen, oft nur 1—$1^1/_2$ cm langen, die Bauchhöhle eröffnenden Schnitt in der linea alba anlegte, dann die Bauchwand von den Därmen abhob und in der Umgebung des Einschnitts mehrere Fäden durch die inneren Schichten der Bauchwand legte, derart, dass ein ca. 1 cm langes Stück des Fadens

frei auf dem Peritoneum lag, während die Enden desselben auf der äusseren Seite der Muskelschicht zusammengeknotet wurden. Dies geschah, um eine Mortificirung des Endothels durch Compression möglichst zu vermeiden, nur ganz lose, so dass der Faden innen, wenigstens in einiger Entfernung von den Stichkanälen, ganz lose auf der Bauchfellfläche auflag. Die Bauchwunde wurde dann durch eine doppelte Lage von Seide-Nähten geschlossen; innen wurden meist mehrere Knopfnähte, einige Male auch eine fortlaufende Naht gelegt, die Hautwunde durch eine einfache fortlaufende Naht vereinigt. Auch hierbei wurde von der Anwendung antiseptischer Mittel völlig Abstand genommen, nur in einigen Fällen wurde die äussere Wunde, um sie trockner zu halten, mit etwas Jodol bestreut. Ein Verband wurde in keinem Falle angelegt.

Die Wundheilung verlief bei diesem Verfahren immer zufriedenstellend; es kam nur in wenigen Fällen zu einer Eiterung an der äusseren Wunde und in dem Hohlraum, der sich regelmässig im subcutanen Zellgewebe zwischen den beiden Nahtlinien bildet, und der ein besonderer Lieblingssitz für Abscesse nach derartigen Operationen zu sein pflegt. Dagegen trat niemals eine makroskopisch erkennbare entzündliche Reizung am Bauchfell ein, dasselbe fand sich zu den verschiedensten Zeiten nach der Operation stets von normalem spiegelnden Glanze, weder Exsudate noch Adhäsionsbildungen kamen jemals zur Beobachtung.

Zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials wurden die Thiere nach verschieden langen Zeiträumen entweder durch Genickschlag getödtet, oder auch zum zweiten Male in Narkose laparotomirt, die Strecke der Bauchwand mit den Fäden herausgeschnitten und sofort in Alkohol, Müller'scher und Flemming'scher Flüssigkeit und körperwarmem 6% Sublimat fixirt, wie gewöhnlich in Celloidin eingebettet, mit dem Mikrotom, z. Th. in Form von Serien geschnitten und mit Pikrocarmin, Hämatoxylin-Eosin, Safranin, nach Gram-Weigert gefärbt. Die Ergebnisse seien, nach der Zeitdauer der einzelnen Versuche geordnet, in Folgendem mitgetheilt*).

---

*) Anm. Ohne auf eine Recapitulation der normalen Structur der inneren Bauchwandschichten näher eingehen zu wollen, möchte ich doch erwähnen, dass mir in Graser's kurzer Beschreibung derselben etwas aufgefallen ist, was ich nach meinen Untersuchungen nicht habe bestätigen können. Nach Graser's Darstellung „folgt unter dem subserösen Gewebe stets eine Schicht glatter Muskelsubstanz, die immer durch die gleichmässigen stäbchenförmigen Kerne leicht zu erkennen ist. Darauf folgt nach einer schmalen Lage welligen gefässhaltigen Bindegewebes die quergestreifte Muskulatur der Bauchdecken, dann die äussere Haut." Eine solche Schicht glatter Muskelsubstanz innerhalb der Lagen der Subserosa habe ich nie constatiren können, und kann mir Graser's Annahme derselben nicht anders erklären, als dass er, durch die parallelfaserige Anordnung und die Form der Kerne verführt, die innere Muskelfascie dafür angesehen hat. Damit stimmt genau die Schilderung des Platzes, den diese Schicht ein-

1.

Einem Kaninchen werden mehrere Fäden unpräparirter Seide durch die Bauchwand gelegt. Nach ca. 14 Stunden zweite Laparatomie; der Aspect der Wunde und des Bauchfells ist ganz normal, von ganz kleinen subserösen Blutungen in der Umgegend der Stichkanäle abgesehen. Fixation je eines der excidirten Fäden in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit, Wiederverschluss der Bauchhöhle.

Einer der eingelegten Fäden, welche makroskopisch unverändert aussehen, wird frisch in Kochsalzlösung zerzupft, und zeigt sich durchsetzt von sehr zahlreichen Rundzellen, die an seinen einzelnen Fasern haften, und zwischen denen sich ein feines Fibrinnetz und zahlreiche tanzende hellglänzende Körnchen finden. Die Zellen sind weitaus der Mehrzahl nach kleine einkernige Leukocyten mit wenig Protoplasma, einzelne sind von der protoplasmareicheren Form. Nicht selten finden sich im Präparat Endothelzellen, doch lässt sich, da sie frei liegen, nicht constatiren, ob sie vom Faden oder aus ihm heraus oder von der dem Faden benachbarten Bauchfellfläche gekommen sind. An letzterer sieht man, wo der Faden lag, mit blossem Auge eine feine Rinne mit leicht erhabenen Rändern.

An den mit Pikrocarmin, Hämatoxylin-Eosin und nach Weigert gefärbten Schnitten, welche senkrecht zur Peritonealfläche und zur Längsaxe des Fadens gelegt sind, zeigt sich der letztere in inniger Berührung mit der Fascia interna, welche nebst den benachbarten Muskelbündeln etwas eingebuchtet ist. Der Epithelbelag geht bis dicht an den Faden heran und hört hier auf. Zwischen dem Faden und der Fascie finden sich einige Reihen von Zellen, welche im Ganzen der Oberfläche parallel angeordnet liegen und meistentheils den Charakter polynucleärer Leukocyten haben, unter denen sich aber auch einige grössere Zellen mit bläschenförmigen Kernen finden. Eine ebensolche mehrschichtige Zellenlage umkleidet den ganzen Querschnitt des Fadens, zwischen dessen einzelne Fibrillenbündel und Fibrillen hinein sie sich fortsetzt, am stärksten ist ihre Entwicklung an den seitlichen Winkeln, wo der Faden sich von der Peritonealfläche abhebt. Diese im Wesentlichen leukocytäre Infiltration findet sich bis in die innersten Schichten des Fadens hinein. Die Zellen liegen zwischen den Seidenfibrillen eingebettet in eine theils homogene theils leicht streifige Masse. In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten bemerkt man darunter eine Anzahl mit eosinophilen Granulationen versehener Zellen. Die kleinzellige Infiltration erstreckt sich noch eine Strecke weit mit rasch abnehmender

---

nimmt, und der Umstand, dass Gr. der inneren Fascie gar keine Erwähnung thut. Eine solche Verwechslung ist unter dem Mikroskop sehr wohl möglich, wenn man nicht die mikrochemischen und tinctoriellen Reactionen auf glatte Muskelzellen, Kalilauge und Pikrocarmin-Essigsäure, zu Hilfe nimmt.

Intensität in das dem Faden benachbarte subseröse Gewebe hinein, woselbst sich auch kleine Anhäufungen rother Blutkörperchen finden. An einigen Schnitten sieht man neben dem Faden eine geronnene Masse auf dem Peritoneum liegen, welche spärliche Leukocyten einschliesst und sich in Haematoxylin-Eosin matt grauroth, in Pikrocarmin intensiv gelb färbt und sich bei Anwendung stärkerer Vergrösserung als aus einem Maschenwerk homogen aussehender, glänzender Bälkchen bestehend darstellt. Bei der Färbung nach Weigert färben sich innerhalb dieser Masse nur spärliche, zarte Fädchen und Körnchen blau. Bakterien sind weder hier noch sonst in den Präparaten zu bemerken. Das Peritonealepithel hört, wie erwähnt, scharf am Rande des Fadens auf, Wucherungserscheinungen sind an ihm nicht zu bemerken. Die der freien Bauchhöhle zugekehrte Fläche des Fadens zeigt nirgends eine Auflagerung epithelartiger Zellen. Die oberflächlichsten Zellschichten, welche sie bedecken, zeigen an den seitlichen Abhängen des Fadens eine deutliche cirkuläre Anordnung und sind zum grossen Theil mit relativ grossen, weniger intensiv gefärbten Kernen versehen. Die regelmässige Anordnung ist bedingt durch ein System homogen aussehender, der Oberfläche parallel liegender Bälkchen, in deren Spalten die Zellen liegen. Durch diese gleichmässige Masse, welche übrigens vielfach mit dem Protoplasma der Zellen im innigsten Zusammenhange steht, hat die freie Fläche des Fadens an den seitlichen Abhängen eine sehr glatte, scharfe Contour. Auf der Höhe des Fadens ist die concentrische Anordnung der Zellen nicht ganz so regelmässig, ihre Kette nicht so geschlossen, einzelne der Zellen erheben sich über das Niveau, so dass hier die Contour eine unregelmässige, weniger scharf begrenzte ist. An mit Pikrocarmin vorgefärbten und nach der Weigert'schen Methode nachbehandelten Präparaten macht sich ein besonders scharfer Gegensatz geltend zwischen den concentrisch geordneten Zelllagen der Oberfläche und dem mit den Seidenfibrillen in unmittelbarem Contact stehenden und in sie hinein sich fortsetzendem Infiltrat. Die erstere erscheint ganz blass, die letztere ziemlich intensiv roth gefärbt; Fibrin ist in beiden nicht nachzuweisen. Der Unterschied rührt von den verschiedenen Mengenverhältnissen der Kernsubstanz und des Protoplasmas in beiden Schichten her.

2.

Kaninchen operirt am 30. III., wird am 12. IV. zum zweitenmal operirt, einige weitere Fäden (in diesem Falle carbolisirte und in Kochsalz ausgewaschene Fäden) eingelegt und das Thier am 13. IV. Vormittags getödtet. Seine Bauchhöhle enthält also Fäden von 14tägiger und von 24stündiger Aufenthaltsdauer. Beiderlei Fäden werden in Sublimat und in Flemming'scher Lösung fixirt. Der makroskopische Befund ist normal, das Peritoneum spiegelnd und frei von Adhäsionen, die 24stündigen Fäden

liegen anscheinend lose auf dem Bauchfell, sehen weisslich und locker aus, die 14tägigen sind bereits von spiegelnder Serosa überzogen. Es folgt zunächst die Schilderung des Befundes an ersteren; über die 14tägigen Fäden cf. unten.

Der quergeschnittene Faden liegt der eingebuchteten Fascia interna innig an, das Epithel der Serosa fehlt dazwischen. Auf der freien Fläche des Peritoneums ist es bis dicht an den Faden heran vorhanden, erscheint aber unregelmässig, stellenweise lösen sich Zellen los, liegen auch übereinander. Zwischen ihnen und in der Subserosa finden sich ziemlich zahlreiche Leukocyten. Der Faden selbst ist eingehüllt in eine sehr dicke Lage von Zellen, an der man deutlich zwei Schichten unterscheiden kann, in gleicher Weise, wie bei 1. beschrieben. Die äussere mehr grosszellige und sich auf dem Faden der Oberfläche parallel anordnende Schicht ist besonders stark in den Winkeln zwischen dem Faden und der Peritonealfläche entwickelt. Die freie Contour des Fadens, bezw. der ihn bedeckenden Zelllage ist ziemlich scharf, doch liegen ziemlich zahlreiche, meist mononucleäre Zellen, darunter auch einige grosse mit reichlichem Protoplasmaleib und bläschenförmigem Kern darauf. An der inneren Muskelfascie sind keine auffallenden Erscheinungen zu constatiren. Kerntheilungen sind in den Präparaten nicht zu bemerken.

3.

Einlegung unpräparirter Fäden. Nach 25 Stunden zweite Laparotomie, Fixation der Fäden in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit. Das Peritoneum spiegelnd, die Fäden sehen ein wenig gelockert aus. Die frische Untersuchung eines derselben ergiebt ein ganz ähnliches Bild wie bei 1., doch fällt auf, dass unter den zwischen die Seidenfibrillen eingedrungenen Zellen weit mehr grosse Elemente mit ovalen Kernen und breitem stark gekörntem Protoplasma sind, auch finden sich mit Fortsätzen versehene grosse Zellen.

An den Schnitten zeigt sich bezüglich der Lagerung des Fadens das gleiche Verhältniss wie bei den vorigen Fällen. Die entzündlichen Erscheinungen sind bedeutend geringer als bei 2) obwohl die Versuchsdauer fast genau die gleiche ist. Der die Zellen einhüllende Leukocytenmantel ist bedeutend schmäler und beschränkt sich namentlich bei dem einen der Fäden, welcher in Alkohol gehärtet ist, auf eine schmale Zone. Auch in der Nachbarschaft des Fadens sind die entzündlichen Erscheinungen von sehr geringer Intensität. An der freien Fläche des Fadens unterscheidet man auch hier die beiden Schichten, wie oben beschrieben, indess besteht die äussere auf der Höhe des Fadens nur aus einer, an den Abhängen aus zwei bis drei Zelllagen. An den seitlichen Winkeln geht die balkige Grundlage der äusseren Schicht anscheinend unmittelbar in die feine, die Grund-

lage der Serosa bildende Lamelle über. Die Epithelien selbst erscheinen in der Nachbarschaft des Fadens etwas ungeordnet, vermehrt und geschwellt und ihre Fläche setzt sich, wenigstens in vielen Präparaten, anscheinend ununterbrochen in die Zellschicht auf dem Abhange des Fadens fort, deren Elemente von denen der benachbarten Epithelfläche nicht zu unterscheiden sind. Es fällt an diesen Präparaten sehr deutlich ins Auge, dass diese, gequollenen Epithelzellen gleichenden Elemente sich nur auf der peritonealen Oberfläche finden; sie hören auch an den Stellen ihrer stärksten Anhäufung mit ganz scharfer Grenze an der Epithellinie auf. In den Schichten der Subserosa und noch tiefer im Bindegewebe bemerkt man keine derartigen Zellen, sondern ausser den gewöhnlichen fixen Elementen nur mehr weniger zahlreiche, offenbar in der Wanderung nach dem Faden zu begriffene polynucleäre Leukocyten. An dem mit Müller'scher Flüssigkeit fixirten Faden ist die Zellinfiltration etwas stärker, namentlich ist auch die Fascia interna und das lockere Bindegewebe zwischen ihr und den Muskeln von ziemlich zahlreichen polynucleären Leukocyten durchsetzt. Die Oberflächenverhältnisse zeigen sich indessen ähnlich wie an dem andern Faden, das Epithel setzt sich anscheinend continuirlich auf die benachbarte Fadenfläche fort, von der kurze Strecken mit geschlossenen, Epithellagern ähnlichen Streifen dieser grossen, rundlichen, protoplasmareichen und mit grossem, bläschenförmigem Kern versehenen Zellen bedeckt erscheinen. Die äussere Zellschicht auf der freien Oberfläche dieses Fadens zeigt keine so regelmässige Anordnung und Begrenzung, wie in den bisher beschriebenen Fällen. Sie wird vielmehr gebildet von einer Schicht regellos und ohne innigen Zusammenhang daraufliegender Zellen von meist epitheloider Gestalt, die vielfach mit Fortsätzen versehen sind, und zwischen denen sich zahlreiche, mehrkernige, darunter auch viele eosinophile Leukocyten befinden.

4.

Versuch von 42stündiger Dauer, mit Einlegung unpräparirter Fäden. Bei der zweiten Laparotomie zeigt sich das Bauchfell normal, die Fäden sehen ein wenig aufgequollen aus. Fixation in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit. Die frische Untersuchung ergiebt wieder eine reiche zellige Durchsetzung des Fadens; die Zahl der grossen, grosskernigen, spindligen und mit Fortsätzen versehenen Zellen hat gegen 3) noch erheblich zugenommen.

An den Schnittpräparaten zeigen sich die Verhältnisse bezüglich des Epithels im Ganzen ähnlich wie bei 3. Der grösste Theil der Oberfläche des Fadens beziehungsweise der ihn bedeckenden mässig dicken Zellschicht besteht aus mehreren Lagen abgeplatteter Zellen mit länglichen Kernen und hat im Ganzen eine scharfe Contour, darauf liegen indessen vielfach einzelne gequollene epithelienähnliche Zellen, welche an den Abhängen des

Fadens vielfach einen deutlichen epithelialen Schluss zeigen und auf vielen Präparaten continuirlich in den Epithelbelag der benachbarten Bauchfellfläche übergehen. Eine Anhäufung dieser Zellen in den Winkeln zwischen Faden und Bauchwand wie bei 3 beschrieben ist hier nicht zu constatiren, dagegen bemerkt man an diesen Stellen unterhalb der Epithelfläche in vielen Präparaten eine Auflockerung des Bindegewebes und in demselben zahlreiche Zellen mit grossen bläschenförmigen Kernen neben polynucleären Leukocyten. Die innere Muskelfascie erscheint unter dem einen Faden aufgelockert und in der Oberfläche parallele Bündel zerspalten, zwischen denen reihenweise angeordnete Zellen vom Typus der Leukocyten liegen; an dem den Faden unmittelbar einhüllenden und in ihn eindringenden Zellmaterial bemerkt man zwischen den Leukocytenkernen und Trümmern von solchen jetzt zahlreiche mononucleäre Elemente, zum Theil mit relativ grossem Protoplasmaleib, den an der Oberfläche liegenden und die äusseren Schichten bildenden sehr ähnlich. In der Tiefe des Fadens bemerkt man unter den zwischen die Fibrillen eingedrungenen Leukocyten einzelne und auch in Haufen liegende rothe Blutkörperchen; die daselbst befindlichen Leukocyten sind zum Theil poly-, grösstentheils aber mononucleär, viele darunter mit eosinophilen Granulationen versehen.

5.

Versuch von 2tägiger Dauer mit Verwendung carbolisirter und dann ausgewaschener Seide. Bei der Besichtigung des Operationsfeldes zeigt sich die Serosa normal, die Fäden liegen anscheinend lose darauf und sehen etwas gequollen aus. Fixation in Alkohol und Flemming'scher Flüssigkeit. Der in Alkohol fixirte Faden wird längs, der nach Flemming fixirte quer geschnitten.

Hinsichtlich des Verhaltens der Epithelien zum Faden ist gegenüber dem vorigen Versuch keine wesentliche Veränderung zu constatiren, höchstens, dass an einigen Schnitten die ganze Oberfläche des quergeschnittenen Fadens lose neben einander liegende nicht dicht geschlossene epithelartige Zellen trägt; an den Flemming-Präparaten fällt auf, dass die Bindegewebselemente der Fascie in der nächsten Nachbarschaft des Fadens mit schwarzgefärbten Fettkörnchen beladen sind. Im Epithelbelag der freien Serosa in einiger Entfernung vom Faden machen sich stellenweise Wucherungsvorgänge bemerkbar, die Zellen sehen gequollen aus, liegen zu mehreren Schichten übereinander, auch sind vereinzelte Bilder der indirecten Kerntheilung zu constatiren. In der Subserosa finden sich nicht selten grosse spindelförmige Zellen mit grossem hellen Kern, die der Oberfläche theils parallel, theils senkrecht zu ihr liegen und unmittelbar den Eindruck hervorrufen, dass sie wandernde Elemente und zum Theil eben im Begriff sind, auf die Oberfläche hinauszutreten. Ausser diesen enthalten die Gewebs-

lücken der Subserosa und der inneren Fascie zahlreiche polynucleäre Leukocyten. Theilungserscheinungen sind an den Zellen dieser Schichten nicht zu beobachten.

6.

Versuch von 64stündiger Dauer mit Verwendung unpräparirter Seidefäden. Bei der zweiten Laparotomie erscheint das Peritoneum normal, die etwas stärker geschwellten und mehr gelblich als in den früheren Versuchen aussehenden Fäden haften ziemlich fest an der Serosa, auf der sie in einer gelblichen Rinne mit leicht erhabenen Rändern liegen. Fixation in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit. Die frische Untersuchung hat kein wesentlich verschiedenes Resultat von dem bei 4 Notirten.

Entsprechend dem makroskopischen Aussehen zeigen die Schnittpräparate namentlich an dem einen der Fäden eine stärkere kleinzellige Infiltration sowohl der Fäden selbst, als auch der benachbarten Bindegewebs- und Muskelschichten, in denen sich ausserdem breite Lücken befinden, die mit einem zarten Fibrinnetz und körnigen, nach Weigert blau gefärbten Gebilden erfüllt sind, die vielfach sich als zweifellose Kokken documentiren. Die Verhältnisse an der epithelialen Oberfläche sind trotz der hierdurch bewiesenen Störung im aseptischen Verlauf der Heilung nicht merklich beeinflusst, der Epithelbelag des Bauchfells ist in continuirlicher Schicht vorhanden und setzt sich in der bereits beschriebenen Weise ununterbrochen auf die seitliche Fläche des Fadens fort, dessen Abhänge bis nahe zum Gipfel von einer mehrfachen Schicht epithelähnlicher nur im Ganzen mehr voluminöser Zellen bedeckt sind.

7.

Versuch von 3tägiger Dauer mit Verwendung carbolisirter Fäden. Der makroskopische Befund ist ähnlich wie bei den früheren Fällen, speciell keine Zeichen von Peritonitis vorhanden. Fixation der Fäden in Sublimat und Flemming'scher Flüssigkeit.

An den Präparaten ist kein erheblicher Unterschied gegenüber denen von dem vorigen Versuch zu constatiren, nur ist zu bemerken, dass manche Strecken des Fadens mit einer so vollkommen geschlossenen Epitheldecke bekleidet sind, dass sie dem normalen Peritonealepithel auffallend gleicht, und dass innerhalb der mehrfachen Schicht grosser spindliger Zellen, welche die Oberfläche des Fadens nach der Bauchhöhle zu bilden, mehrfach Karyomitosen zu constatiren sind.

8.

Versuch von 4tägiger Dauer; carbolisirte Fäden. Befund bei Entnahme der Fäden makroskopisch vollkommen normal. Fixation in Flemming-scher Lösung und Sublimat.

An diesen Präparaten zeigt sich nunmehr die Epitheldecke der Fäden nach der Bauchhöhle zu vollkommen ausgebildet. In unmittelbarer Fortsetzung des Bauchwandüberzugs spannt sich die einschichtige Lage flacher Epithelien, die nur zum Theil noch etwas dicker und ungleichmässiger erscheinen als die der Serosa in weiterer Entfernung vom Faden, über diesen hinüber, und sie zeigt auch schon das weitere Charakteristicum dieser Epithelhaut, nämlich das Bestehen eines innigeren Zusammenhangs zwischen ihren einzelnen Elementen als zwischen diesen und der darunter liegenden Schicht: an vielen Präparaten hat sich die Epithellage von dieser abgehoben, ganz wie es oben von der Epithelschicht der peritonitischen Adhäsionen beim Menschen beschrieben wurde. Doch finden sich an den vorliegenden Präparaten noch andere Erscheinungen, welche eine auffallende Aehnlichkeit mit den von jenen Adhäsionen gewonnenen Bildern haben. In den Winkeln zwischen Faden und Bauchwand, wo sich in den bisher beschriebenen Versuchspräparaten regelmässig eine mehr oder minder dicke Lage grosser gequollener, Epithelien ähnlicher und allem Anschein nach grösstentheils aus jenen hervorgegangener Zellen bemerken liess, sind hier ganz abgerundete Gewebsnester zu sehen, welche durchaus den Charakter embryonalen Bindegewebes, jungen Granulationsgewebes haben und genau so aussehen, wie die beschriebenen grosszelligen Nester in den Adhäsionsfäden der chronischen Peritonitis, woselbst sie offenbar Gruppen von Fibroblasten, Centren für das Weiterwachsthum der Adhäsionsfäden darstellen. In diesen jungen Granulationsgewebsheerden sind hier zahlreiche Kerntheilungsfiguren zu bemerken, ebenso wie solche sich reichlich in den obersten Zellschichten zwischen der Epitheldecke und dem Seidenfaden zeigen. Ausser jenen rundlichen in den Winkeln sitzenden Granulationsknötchen sind nun ferner in den Präparaten noch Durchschnitte junger runder Bindegewebsstränge vorhanden, welche, wie die Durchmusterung der Schnittserie zeigt, von jenen ausgehen und sich frei über die Fläche erheben. Diese haben nun die grösste Aehnlichkeit mit den chronisch entzündlichen Bildungen der menschlichen Serosa, namentlich bieten sie durchaus die gleichen Bilder, wie sie dort bei den präsumtiv jüngsten Enden der pleuritischen Granulationen geschildert wurden. Von besonderem Interesse ist, dass auch das Verhalten des Epithels dieser jungen Granulationen ganz mit dem jener übereinstimmt. Auf vielen Durchschnitten haben sie noch kein Epithel, sondern bestehen nur aus einer regellosen Gruppe gleichartiger Zellen von der Form der Fibroblasten. An andern Durchschnitten, näher nach der Basis zu, beginnt sich dann eine Differenzirung bemerklich zu machen, die äusserste Zelllage ordnet sich concentrisch an und bildet einen aus mehreren Zellen bestehenden Ring, dessen einzelne Elemente noch ganz den Habitus spindelförmiger, nur leicht der Oberflächenform entsprechend gebogener junger Bindegewebszellen darbieten. Weiterhin verändert diese Schicht ihre Ge-

stalt immer mehr im Sinne der Epithelähnlichkeit, bis ihre Zellen sich scharf von den von ihnen bedeckten, und in nichts mehr von den Epithelien der Serosa unterscheiden.

Der Eindruck, dass die epithelartige Deckschicht unmittelbar aus den obersten Zelllagen des Granulationsgewebes hervorgeht, wird besonders verstärkt durch die Bilder, welche in manchen Präparaten an den Uebergangsstellen des Serosa-Epithels auf das Granulationsgewebe, sowie dort entstehen, wo Theilungserscheinungen an den jungen Epithelien und den ihnen benachbarten Granulationsgewebszellen vorhanden sind. Die jüngsten Zellen der Deckschicht sind absolut nicht von den jungen Fibroblasten zu unterscheiden, und man kann alle Uebergänge von der Form der letzteren zu der der typischen platten Epithelien verfolgen.

Werfen wir noch einen Blick auf das Bild, welches die zwischen die Seidenfibrillen eingedrungenen Zellmassen darbieten, so können wir constatiren, dass die Zahl der polynucleären Leukocyten daselbst bedeutend abgenommen hat zu Gunsten der grosskernigen länglichen Elemente. Von diesen erscheinen viele lang ausgezogen, mit grossen Fortsätzen versehen; sie liegen meist parallel geordnet, so dass ein streifiges Aussehen entsteht. Offenbar handelt es sich um die Anfänge der Bildung faserigen Bindegewebes.

Die innere Muskelfascie ist stellenweise unterbrochen durch Schichten jungen Granulationsgewebes, welches genau dem an den Seiten des Fadens und auf seiner Fläche befindlichen gleicht.

9.

5tägige Versuchsdauer; carbolisirte Fäden. Makroskopischer Befund an Wunde und Serosa normal; die Fäden scheinen etwas tiefer in letzterer zu liegen. Fixation in Sublimat und Flemming'scher Lösung.

Das Verhalten des Epithels ist noch völlig übereinstimmend mit dem bei 8) geschilderten Befunde. Dagegen sind an den subepithelialen Zellschichten auffallende Veränderungen zu constatiren, welche als Anfänge der Bildung eigentlichen Bindegewebes zu deuten sind. Die bisher voluminösen, mit grossen bläschenförmigen, zahlreich in Theilung begriffenen Kernen versehenen Zellen erscheinen bedeutend schmäler, ihr Protoplasmaleib lang spindlig ausgezogen, der Kern ebenfalls verkleinert, mehr sich der „Stäbchenform" nähernd. In den tieferen Schnitten sind junge blutgefüllte Capillargefässe zu constatiren.

10.

7tägige Versuchsdauer; carbolisirte Seidenfäden. Makroskopischer Befund bezügl. des aseptischen Verlaufes normal. Fixation der Fäden in Sublimat und Flemming'scher Flüssigkeit.

Die Präparate zeigen ähnliche Bilder wie die des vorigen Versuchs. Die Vermehrungserscheinungen an den Zellen des Epithels und des jungen Bindegewebes sind noch immer zu constatiren. Auffallend sind in dem letzteren Gruppen grosser vielkerniger Riesenzellen, welche zum Theil Seidenfibrillen einschliessen.

11.

Nach 14 Tagen sind die Fäden (cf. 2) von glänzender spiegelnder Serosa überzogen. Mikroskopisch unterscheidet sich ihr Epithelbelag in nichts mehr von dem der freien Bauchfellfläche. Das die Fäden umhüllende Granulationsgewebe ist grösstentheils in gefässhaltiges Bindegewebe verwandelt, in dem aber noch immer Wucherungserscheinungen zu bemerken sind, und welches ganze Haufen von Riesenzellen einschliesst.

Ueberblicken wir das Ergebniss der vorstehend geschilderten Versuche, so müssen wir zunächst constatiren, dass eins der die Art der Versuchsanordnung bestimmenden Ziele, nämlich die Ausschliessung jeder Schädigung des normalen Serosa-Endothels, unerreicht geblieben ist. Zwar ist hinsichtlich der Erscheinungen seitens des Endothels, wie sie sich an carbolisirten und nicht carbolisirten Fäden abspielten, kein Unterschied zu bemerken gewesen, so dass also eine chemische Alteration des Endothels wohl als ausgeschlossen betrachtet werden kann. Dagegen hat sich in allen Experimenten, trotz grösster Vorsicht, und möglichst loser Auflegung der Fäden, eine mechanische Einwirkung der letzteren auf die von ihnen berührte Bauchwandstrecke geltend gemacht, bestehend in Einbuchtung der innersten Schichten jener, und sehr schnellem Zugrundegehen der unmittelbar unter den Fäden liegenden Endothelien. Das ganz constante Auftreten dieser Erscheinung legt, da eine Compression durch zu starkes Schnüren wenigstens für die grosse Mehrzahl der Fäden sicher nicht in Betracht gezogen werden kann, die Annahme nahe, dass der Grund dafür in dem Druck der gegenüberliegenden Eingeweide, in diesen Versuchen Darmschlingen, zu suchen sein dürfte. Wie dem auch sei, so war es jedenfalls nicht möglich, die Betheiligung derjenigen Endothelien, die unmittelbar unter dem Faden lagen, bei der Bindegewebsbildung zu verfolgen, da eben ihr Schicksal in sehr schleunigem Zerfall bestand. Das an diesen Stellen neugebildete Bindegewebe ist demnach lediglich als ein Abkömmling der tieferen bindegewebigen Elemente der Bauchwand zu betrachten.

Anders verhält es sich mit der Rolle, welche die Endothelien der an den Faden anstossenden Serosa-Fläche dabei spielen; es scheint mir nach meinen Versuchen zweifellos, dass sie bei der Bildung des den Faden schliesslich einhüllenden Bindegewebes activ betheiligt sind.

Das Zellmaterial, welches die sehr schnell eintretende Einhüllung und Durchsetzung des Fadens bewirkt, besteht aus zweierlei Typen, aus kleinen

mono- und polynucleären Leukocyten und aus grossen, protoplasmareichen Zellen, die einen grossen bläschenförmigen Kern mit einem oder zwei Kernkörperchen haben. Beides sind offenbar wandernde Elemente, sie erscheinen schon nach Stunden auf und in dem Fremdkörper, längst ehe Vermehrungserscheinungen an den diesem benachbarten Gewebselementen bemerkbar sind. Die Leukocyten kommen aus der Bauchwand heraus, wie ihr zahlreiches Vorhandensein in den Schichten derselben beweist. Wahrscheinlich stammt auch ein Theil der Zellen des andern Typus daher, in etwas späteren Stadien, wo man sie auf der Wanderung durch die Subserosa begriffen sieht, ganz sicher; aber nach den Bildern, welche die Präparate aus den beiden ersten Tagen liefern, möchte ich, in Uebereinstimmung mit Marchand, die Ueberzeugung aussprechen, dass jene Zellen zumeist locomobil gewordenen Endothelzellen entsprechen. Man sieht an den letztern in der Nachbarschaft Stellen, welche nicht anders zu deuten sind, als dass die Endothelien sich loslösen, wobei sie gleichzeitig aufquellen und eine mehr rundliche Form annehmen, bis sie von den isolirt auf der Höhe des Fadens sitzenden grossen Elementen durchaus nicht mehr zu unterscheiden sind. Diese Zellen bekleiden, schon ehe man ähnliche Formen in der Subserosa wandernd trifft, die Fläche des Fadens in mehreren, nach der Höhe zu abnehmenden Schichten, zunächst noch ungeordnet, bald aber sich zu concentrischen Lagen fügend, wobei sie miteinander in innigen Zusammenhang treten. Schon sehr bald, nach 2-3 Tagen, zeigt die oberste Lage eine Andeutung epithelialer Ordnung, und am 4. Tage ist ein völliger „epithelialer" Ueberzug da, innerhalb dessen Vermehrungserscheinungen der Zellen noch einige Tage länger fortdauern. Die ersten Erscheinungen von Zelltheilung an den Endothelien sind am Ende des zweiten Tages zu beobachten; gleichzeitig macht sich auch erst das Auftreten reichlicherer grosser Wanderzellen, welche als Fibroblasten anzusprechen sein dürften, in der Subserosa bemerklich. Allmählich rücken die äusseren Zellen des Fadenmantels immer mehr zwischen die Fibrillen desselben vor, die zuerst dort eingedrungenen Leukocyten verdrängend, während gleichzeitig an ihnen häufige Theilungen zu beobachten sind. Diese erreichen etwa am 4. und 5. Tage ihren Höhepunkt; von da an werden die Zellen platter, nehmen allmählich den Charakter fixer Bindegewebszellen an, und es treten zwischen ihnen Bindegewebsfasern auf, später auch Gefässe.

Kann es nach diesen Beobachtungen einerseits für ziemlich sicher gelten, dass wenigstens ein wesentlicher Theil der Zellen, welche das den Faden schliesslich umhüllende Bindegewebe liefern, von den endothelialen Elementen der Serosa abstammen, dass diese zu Fibroblasten werden können, so weist andererseits die Art und Weise, wie sich die neugebildete Bindegewebslage mit Epithel bedeckt, auf eine unmittelbare Zusammengehörigkeit der neu entstehenden Epithelien mit den Fibroblasten hin; der Epithel-

belag entsteht durch Differenzirung aus der obersten Fibroblastenschicht heraus. Für diese Auffassung bietet namentlich das Stadium, wie man es am 4. Tage trifft, ganz überzeugende Bilder; ein Stadium, in dem die oberste Schicht schon grösstentheils das Aussehen des zur Ruhe gekommenen Endothels hat, während immer noch an der Oberfläche Vermehrungscentren vorkommen, deren neugeschaffene Elemente nach oben zu Endothelien, nach der Tiefe zu Bindegewebsbildnern werden.

Eine Beobachtung, die ich zufällig in einigen Präparaten gemacht habe, die ich aber, da ich zunächst nicht an ihre Möglichkeit gedacht und daher bei der Entnahme und Fixation des Materials nicht genügend auf sie Rücksicht genommen habe, leider nicht systematisch durchverfolgen konnte, ist geeignet, diese Ansicht von der Entstehung der neuen Endothelien zu stützen. Ich konnte an der Rückseite der Präparate, auf derjenigen Fläche, welche jenem subcutanen Hohlraum entspricht, wie er sich gewöhnlich zwischen Muskelschicht und äusserer Haut bildet und oft ähnlich einer Art seröser Höhle präsentirt, streckenweise auf dem dort entstandenen Granulationsgewebe ebenfalls geschlossene Strecken von kubischen epithelähnlichen Zellen constatiren, welche die grösste Aehnlichkeit mit den jungen Endothelflächen der Serosa hatten.

War ich anfangs auf Grund der mikroskopischen Untersuchung fertig ausgebildeter Adhäsionen der serösen Häute mehr der Meinung zugeneigt gewesen, dass ein scharfer principieller Unterschied zwischen den Pleuroperitonealepithelien einer- und den Bindegewebs- und Gefässendothelzellen andererseits bestehe, und dass diese Untersuchung eine Stütze für die Hertwig'sche Theorie bringen würde, so muss ich mich auf Grund des entscheidenden Ergebnisses der experimentellen Untersuchung denjenigen Forschern anschliessen, welche in dem Pleuroperitonealepithel nur differenzirte Bindegewebselemente sehen, äquivalent den Gefässendothelien, an denen Baumgarten 1) die gleichen Erscheinungen der epithelähnlichen Aufquellung und der Bindegewebsbildung bei entzündlicher Reizung bezw. bei Wucherungsvorgängen im Gefäss-Lumen constatiren konnte.

Ich habe gemäss dem vorherbestimmten Plane dieser Untersuchung bei der Beschreibung und Besprechung der Versuchsergebnisse lediglich das Verhalten der Endothelien eingehender behandelt und die mannigfachen anderweitigen histologischen Beobachtungen, zu denen die Untersuchung Anlass giebt, entweder gar nicht oder nur andeutungsweise berührt, und behalte mir vor, später, eventuell an der Hand noch weiterer Experimente, darauf zurückzukommen.

Literatur.

1) Baumgarten, P. Ueber die sogenannte Organisation des Thrombus: Centralblatt f. d. med. Wissenschaften 1876, No. 34.
2) Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique, Paris 1884, Alcan.
3) Dembowski, Th. v., Ueber die Ursachen der peritonealen Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen mit Rücksicht auf die Frage des Ileus nach Laparotomien: Archiv f. Klin. Chirurgie Bd. XXXVII.
4) Graser, E., Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Verwachsung peritonealer Blätter: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. XXVII, 1888, p. 533.
5) Hertwig, O., Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. 4. Aufl. Jena 1893, Fischer.
6) Keltenborn, Versuche über die Entstehungsbedingungen peritonealer Adhäsionen nach Laparotomien: Centralbl. f. Gynäkologie. Bd. XIV, 1890.
7) Kolossow, A., Ueber die Structur des Pleuroperitoneal- und Gefässepithels (Endothels): Archiv f. mikroskop. Anatomie Bd. XLII, 1893, Heft 2.
8) Létulle, M., Inflammation et hypertrophies inflammatoires: Archives générales de méd. [Paris 1892, Masson] 1892, II, p. 403; Extrait d'un ouvrage intitulé: Etudes anatomo-pathologiques sur l'inflammation.
9) Marchand, F., Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern: Ziegler's Beiträge Bd. IV, 1888, Heft 1.
10) Ranvier, De l'endothélium du péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale: Comptes rendus t. CXII, No. 16.
11) Stern, R., Durch welche Mittel kann man das Entstehen von pseudomembranösen Verwachsungen bei intraperitonealen Wunden verhindern? Bruns' Beiträge z. Klin. Chirurgie Bd. IV. p. 653.
12) Strassmann, P., Zur Kenntniss der Ovarialtumoren mit gallertigem Inhalt nebst Untersuchungen über Peritonitis pseudomyxomatosa: Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. XXII, 1891, p. 308.
13) Thomson, Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Adhäsionen in der Bauchhöhle nach Laparotomien: Centralbl. f. Gynäkologie Bd. XV, 1891.
14) Walthard, M., Zur Aetiologie peritonealer Adhäsionen nach Laparotomien und deren Verhütung: Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte 1893, No. 15.
15) Wegner, G., Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotomie: Archiv f. Klin. Chirurgie Bd. XX.
16) Werth, R., Pseudomyxoma peritonei: Archiv f. Gynäkologie Bd. XXIV p. 100.

Zur Histologie der Pseudotuberkulose.

Von

Dr. med. Georg B. Apostolopoulos

aus Athen.

Die unter dem Namen „Pseudotuberkulose“ seit einer Reihe von Jahren bekannte Affection der kleinen Versuchsthiere wurde zum ersten Male von Malassez und Vignal im „Archives de Physiologie normale et pathologique“ 1883-84 beschrieben.

Diese Autoren hatten bei der Section eines an Meningitis tuberculosa verstorbenen Kindes einen käsigen Knoten im Unterhautgewebe gefunden, mit diesem hatten sie Meerschweinchen inficirt und die überraschende Beobachtung gemacht, dass diese Thiere bereits am fünften Tage nach der Infection starben und in ihren Organen pathologisch-anatomische Veränderungen darboten, welche denen der echten Tuberkulose täuschend ähnlich waren.

In den Knötchen vermochten sie keine Tuberkelbacillen, wohl aber anderweitige, Ketten und Zooglöen bildende Mikrokokken und Bacillen nachzuweisen.

Alle Forscher, welche sich seit jener Zeit mit dem Studium dieser Affection beschäftigt haben, haben dabei fast nur den bacteriologischen Gesichtspunkt, die Feststellung der biologischen, morphologischen und culturellen Eigenschaften des derselben zukommenden, specifischen Mikroorganismus, des sogenannten „Bacillus Pseudotuberculosis“ berücksichtigt.

Die Reinzüchtung desselben gelang zum ersten Male A. Pfeiffer (Wiesbaden), welcher ihn als einen plumpen, an den Enden abgerundeten Bacillus von wechselnder Länge, meist 3 bis 5 Mal so lang als breit beschreibt.

Die eigentlich wichtigere und interessantere Frage nach der Natur der durch diesen Bacillus bei den Versuchsthieren hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen, speciell ob dieselben mit der echten Tuberkulose nur eine oberflächliche Aehnlichkeit, oder auch eine genaue histologische Uebereinstimmung darbieten, ist dagegen bisher nicht erschöpfend behandelt worden.

Um der Lösung dieser Frage näher zu treten, habe ich im Laufe der letzten Monate in der bacteriologischen Abtheilung des Tübinger pathologischen Instituts unter Leitung des Herrn Prof. Dr. Baumgarten eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Ergebnisse in Folgendem kurz mitgetheilt werden sollen.

Bezüglich der Versuchsanordnung und der Untersuchungsmethoden habe ich mich an die von Herrn Prof. Dr. Baumgarten in seinem grundlegenden Werke ‚Ueber Tuberkel und Tuberkulose' niedergelegten Vorschriften und Rathschläge gehalten.

Ich benützte als Infectionsort die vordere Augenkammer albinotischer Kaninchen, welche mir von allen in Betracht kommenden Inoculationspforten die günstigsten Bedingungen zu bieten schien.

Denn nicht nur ist daselbst der Verlauf der Affection auf das Genaueste bereits klinisch zu verfolgen, nicht nur gestattet die Pigmentlosigkeit der Iris eine sehr bequeme und genaue mikroskopische Untersuchung, sondern es kommt als wesentlicher Vortheil in Betracht, dass die Iris völlig frei von lymphatischen Apparaten ist, deren reichliche Ansammlung in der Darmwand die Resultate der von den Autoren meist vorgezogenen Fütterungsinfectionsversuche erheblich beeinträchtigen musste. Denn wenn nach der Angabe der Autoren die Pseudotuberkel sich als Knötchen von „lymphoidem" Bau darstellen, können dann nicht sehr leicht einfache Schwellungen der präexistirenden Lymphfollikel eine Knötchenneubildung vortäuschen? Fernerhin ist in Betracht zu ziehen, dass die vordere Augenkammer ein an und für sich völlig steriles Operationsfeld darstellt, während die zahlreichen im Darm vorhandenen anderweitigen Mikroorganismen für den Verlauf der Fütterungsinfection nicht gleichgültig sein dürften.

Aus diesen Gründen habe ich auch eine Reihe von Fütterungsversuchen, welche ich mit dem Bacillus der Pseudotuberkulose an weissen Mäusen angestellt habe, für die vorliegende Arbeit nicht mit verwerthet.

Was nun das zu meinen Versuchen verwendete Infectionsmaterial betrifft, so habe ich nur Reinculturen benützt und zwar solche zweier Bacillen von verschiedener Herkunft. Ich bediente mich nämlich bei den ersten Versuchen eines mir von Herrn Dr. Czaplewski freundlichst zur Verfügung gestellten Bacillus, welchen derselbe vor längerer Zeit aus den sehr stark vergrösserten Bauchlymphdrüsen einer Ziege isolirt und in Culturen fortgezüchtet hatte und welcher sich in seinen culturellen und pathogenen Eigenschaften dem Pfeiffer'schen Bacillus der Pseudotuberkulose äusserst ähnlich verhielt und daher wahrscheinlich als mit ihm identisch zu erachten war. Da ich indessen im Laufe meiner Untersuchung kleine Abweichungen im Verhalten dieses Bacillus von dem von Pfeiffer beschriebenen bemerkte, so zog ich es vor, die späteren Versuche mit einer Cultur anzustellen, welche dem Institut von Herrn Dr. Pfeiffer gütigst überlassen worden war.

Doch waren, wie sich weiterhin herausstellte, die Unterschiede zwischen den beiden Bacillen durchaus nicht constant, sondern nur auf Benutzung etwas verschiedener Nährböden zurückzuführen; auf den gleichen Nährböden gezüchtet, zeigten beide stets gleichartiges Wachsthum. Da nun ferner beide Bacillen in ihren pathogenen Eigenschaften völlig mit-

einander übereinstimmten, so dürfte ihre Identität als bewiesen und die bei ihrer Verwendung erzielten Versuchsresultate als gleichwerthig zu betrachten sein.

Zum Zwecke der Infection wurde jeweils eine Bouilloncultur des betreffenden Bacillus angelegt und 24 Stunden im Brutofen stehen gelassen. Von der so erzeugten Bacillencultur wurden 5 Platinösen in 10 Ccm steriler Bouillon gebracht und durch Schütteln mit Glasperlen möglichst fein darin vertheilt. Von dieser Aufschwemmung wurde in jedes Auge ein Theilstrich einer gewöhnlichen, zehntheiligen Pravaz'schen Spritze mittels Einstichs am oberen Cornealrande in die Vorderkammer injicirt. Die Einspritzung hatte jedesmal eine sofortige, leichte, diffuse Trübung des Kammerwassers zur Folge; beim Herausziehen der Canüle entleerte sich stets eine geringe Menge des getrübten Kammerwassers, doch blieb die weitaus grösste Menge der eingespritzten Flüssigkeit in der Vorderkammer zurück.

Auf diese Weise wurden im Ganzen die Augen von 13 Kaninchen und zwar 7 mit dem von Herrn Dr. Czaplewski und 6 mit dem von Herrn Dr. Pfeiffer gezüchteten Bacillus inficirt, so dass der Untersuchung der Befund von 26 Augen zu Grunde gelegt werden konnte.

Behufs mikroskopischer Untersuchung wurden die inficirten Augen in bestimmten Intervallen nach der Impfung, nämlich nach 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 19, 24, 33 und 41 Tagen herausgenommen und fixirt.

Es wurden dabei jeweils diejenigen Augen zuerst genommen, welche die stärksten entzündlichen Erscheinungen darboten. Die Augen wurden theils enucleïrt und total (in Müller'scher Flüssigkeit) fixirt, zum grössten Theile indessen wurde die vordere Partie des Bulbus, Cornea, Iris, Ciliarkörper und Linse enthaltend, durch einen schnellen Rasirmesserschnitt abgetragen, sofort mit der Scheere geviertheilt und die einzelnen Stücke in die Fixationsflüssigkeiten (Pikrinsäure, Sublimat, Alkohol, Flemming'sche und Müller'sche Flüssigkeit und Chromsäure) eingelegt. Dabei waren die Thiere in tiefer Chloroformnarkose, welche unmittelbar nach Entnahme des Auges bis zur Tödtung verstärkt wurde; hierauf wurde sofort die Obduction des Körpers angeschlossen.

Obwohl der Schwerpunkt meiner Arbeit naturgemäss in der mikroskopischen Untersuchung liegt, so glaube ich es jedoch rechtfertigen zu können, wenn ich an dieser Stelle eine kurze Uebersicht des klinischen Verlaufes des Infects, insbesondere der Entwicklung des lokalen Processes am Auge, wie ich sie in meinen Versuchen beobachten konnte, gebe.

Etwa 18 Stunden nach der Inoculation bemerkt man die Anfänge des sich entwickelnden, entzündlichen Processes, charakterisirt durch eine stärkere Injection der Conjunctival- und Scleralgefässe, eine leichte, schleimigeitrige Secretion, und Lichtscheu.

Nach Ablauf weiterer ca. 6 Stunden zeigt sich eine merkliche Ver-

stärkung aller dieser Phänomene, die Hornhaut beginnt sich etwas stärker vorzuwölben. Die Iris ist leicht geschwellt und geröthet, in der Vorderkammer erscheinen leichte grau-weissliche Exsudatflöckchen.

48 Stunden nach der Impfung zeigen die Thiere bereits Symptome einer schweren Allgemeinerkrankung, rauhes Haar, Depression, Appetitmangel. Die Augen sind durch reichliches, eitriges Secret verklebt, die Conjunctiva zeigt eine starke Hyperämie und beginnende Chemosis, vom Rande der Hornhaut aus beginnt sich ein zarter Pannus zu entwickeln. In der Vorderkammer bemerkt man ein mehr oder weniger reichliches Exsudat, welches in Form grau-weisser flockiger Streifen von der Impfstelle aus nach unten zieht und sich am Boden der Vorderkammer zu einem Hypopyon verdichtet, vielfach auch als geronnene Masse der Iris aufsitzt. Die Iris selbst ist stark bläulich-roth injicirt, geschwellt und in stark hervortretende, radiäre Falten gelegt; zuweilen glaubt man auf ihr stellenweise kleine, grau-weissliche, leicht über die Oberfläche hervorragende, punktförmige Knötchen zu erkennen.

Im weiteren Verlaufe nehmen alle diese Erscheinungen an Intensität zu, die Chemosis wächst bis zur Umstülpung der Augenlider, der Pannus schreitet fort bis zur Bedeckung der ganzen Hornhautfläche, die Cornea selbst buckelt sich immer mehr vor und trübt sich derartig, dass bald der Einblick in das Innere des Auges unmöglich wird. Gleichzeitig nimmt das in der Vorderkammer angesammelte Exsudat zu und verdichtet sich, so dass es schliesslich als eine geronnene, Käse ähnliche, weisse, ziemlich feste Masse die ganze Vorderkammer ausfüllt.

In einigen Fällen kam neben dem Hypopyon auch ein Hyphäma zur Beobachtung. Die zuletzt beschriebenen Erscheinungen bilden sich etwa bis zum fünften Tag hin aus.

Um diese Zeit treten sehr häufig in der Conjunctiva bulbi, nicht weit vom Cornealrande, kleine punktförmige Knötchen auf, welche bis zur Grösse eines Hanfkornes wachsen können, und ziemlich feste Konsistenz und grauweisse Farbe besitzen. Gleichzeitig tritt bei einer grossen Anzahl der Augen ein Prolaps der mit Exsudat besetzten Iris an der Impfstelle auf.

Falls die Thiere nicht zu bald verenden, gehen die Augen allmählich unter dem Bilde einer totalen Phthisis bulbi zu Grunde.

Erscheinungen, welche als Zeichen von Heilung oder Rückgang des Processes gedeutet werden könnten, habe ich bei meinen Versuchen niemals beobachtet. Zwar war in einigen Fällen ein temporärer Stillstand zu beobachten, doch war auch in diesen Fällen der Ausgang schliesslich derselbe deletäre.

Falls die Thiere längere Zeit am Leben gelassen wurden, entwickelte sich bei ihnen ein immer fortschreitender kachektischer Zustand; eines der-

selben starb nach 33 Tagen von selbst, ein anderes war, als es am 41. Tage getödtet wurde, dem natürlichen Ende ganz nahe.

Die Obduction der inneren Organe ergab natürlich, je nach der Dauer der Erkrankung, in den einzelnen Fällen verschiedene Resultate, welche jedoch im Grossen und Ganzen so übereinstimmende Charaktere zeigten, dass ich mich darauf beschränken kann, ein zusammenfassendes Uebersichtsbild des inneren Befundes zu entwerfen, um dem Leser das Studium der einzelnen Sectionsprotokolle zu ersparen.

Die Thiere waren, entsprechend der längeren oder kürzeren Dauer ihrer Krankheit, mehr oder weniger abgemagert, einige besassen leicht geschwellte Lymphdrüsen am Halse, einige zeigten leichten Meteorismus.

In den Lungen fanden sich bei einem nach 48 Stunden getödteten Thiere neben einigen atelektatischen Partien, kleinere oder grössere bräunliche bis schwärzliche, meistens in den Unterlappen sitzende Hämorrhagien, innerhalb welcher einzelne submiliare bis miliare und stecknadelkopfgrosse, prominente, graulich durchscheinende Knötchen sichtbar waren. Aehnliche Knötchen in der Lunge kamen ausserdem noch zweimal, nämlich bei einem nach 6 Tagen und bei einem nach 8 Tagen getödteten Thiere zur Beobachtung. Die Mediastinaldrüsen waren nicht selten bis zu Linsen- und selbst Bohnengrösse geschwellt.

In der Bauchhöhle fand sich fast constant eine minimale Menge eines rothgelblichen, nicht selten mit grau-weiss-gelblichen Flöckchen vermischten Transsudats.

Die Leber war stark blutreich und von zahlreichen, miliaren, grauweiss durchscheinenden, über die Oberfläche leicht prominirenden, scharf von der Umgebung abgegrenzten, rundlichen, meistens von einem rothen Hofe umgebenen Knötchen durchsetzt. Die dem Zwerchfelle zugekehrte Oberfläche der Leber war nicht selten mit fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Derartige Leberknötchen wiesen von den 13 Versuchsthieren 12 auf, und zwar waren dies sämmtlich Thiere, deren Obduction wenigstens 72 Stunden nach der Impfung gemacht wurde.

Die Milz war meistens stark, bis über das zwei- oder dreifache ihres Volums vergrössert und durchsetzt von zahlreichen miliaren bis hanfkorngrossen, geschwulstähnlich über die Oberfläche prominirenden, scharf abgegrenzten, rundlichen Knoten. Diese „Pseudotuberkel“, welche auf der Schnittfläche eine grauweisse, feucht glänzende, festweiche, käsige Beschaffenheit zeigten, waren nach ihrem makroskopischen Verhalten von den bei der echten Tuberkulose vorkommenden Milztuberkeln nicht im Geringsten zu unterscheiden. Die Knötchen in der Milz wurden am frühesten 5 Tage nach der Inoculation constatirt und fanden sich im ganzen bei 5 Thieren. Die bedeutendste Grösse hatten sie bei den am 19., beziehungsweise 33. Tage getödteten Thieren.

In der Niere wurden nur einmal einige Knötchen, in der Rinde sitzend, angetroffen; das betreffende Thier hatte 19 Tage nach der Impfung gelebt.

Die Mesenterialdrüsen waren in einigen Fällen geschwellt.

Im Darm war bei allen diesen Thieren niemals etwas Abnormes nachzuweisen, während ich, wie ich beiläufig erwähnen möchte, bei sämmtlichen per os inficirten Mäusen charakteristische Pseudotuberkel im Darm gefunden habe.

Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung wurden die mit den oben angeführten Mitteln fixirten Augentheile, und ebenso die Knötchen enthaltenden Theile von Leber, Milz und Lunge, welche meist mit Alkohol fixirt waren, in Celloidin eingebettet, mit dem Mikrotom geschnitten, und nach verschiedenen Methoden gefärbt. Der Versuch, eine brauchbare Doppelfärbung für Bacterien und Gewebe zu finden, ist mir trotz langer Bemühungen nicht gelungen. Als die besten Färbemethoden stellten sich schliesslich die Färbung auf Bacterien mit Carbolmethylenblau, und für das Studium der histologischen Veränderungen die Picrokarminfärbung (nach Neumann) heraus. Den Untersuchungen der pathologisch veränderten Augen habe ich ein genaues Studium der Structur des normalen vorangehen lassen.

Den ersten Ansiedlungspunkt der Bacillen im Auge bildet zweifellos der mit lückenhaftem Endothelbelag ausgestattete Fontana'sche Raum; es geht dieses daraus hervor, dass die an dieser Stelle entwickelten Knötchen immer bedeutend grösser als die in den übrigen Theilen des Auges waren.

Von dieser Stelle aus finden dann die Bacillen ihre ungehinderte Verbreitung sowohl in die benachbarten Gewebe des Auges, als mittels des Lymphstromes in den Blutkreislauf und Gesammtorganismus.

Verfolgen wir nun die Entwickelung des Processes, wie er sich an der uns in erster Linie interessirenden Iris abspielt, so constatiren wir zunächst eine mächtige Füllung des feinmaschigen Capillargefässnetzes der Iris mit Blut, woran sich eine mehr oder weniger starke Emigration von Leukocyten und dem entsprechende Infiltration des lockeren, fibrillären Gewebes anschliesst.

In unmittelbarem Anschluss an diese acute diffuse Iritis entwickelt sich nun einerseits Cyclitis, andrerseits entsteht ein Exsudat in der vorderen Kammer, welches bisweilen zur Bildung vorderer Synechien führt. In manchen Fällen beobachtet man eine von der Impfstelle aus fortschreitende Keratitis parenchymatosa.

Das Exsudat in der Vorderkammer zeigt sich mikroskopisch als eine in der Hauptsache aus einem ganz feinmaschigen Netzwerke bestehenden Masse, in welcher sich reichliche, für Farbstoff unzugängliche Körnchen und mehr oder weniger zahlreiche zellige Bestandtheile vorfinden. Die letzteren bestehen der weitaus grössten Zahl nach aus mono- und polynucleären Leukocyten, theils wohl erhalten, theils in Zerfall begriffen; theils diffus zerstreut, theils in Form kugelrunder, aber nicht scharf begrenzter Häufchen angeordnet. Diese Häufchen finden sich besonders an der Hinterfläche der Cornea und auf der Vorderfläche der Iris localisirt, und erscheinen durchaus geeignet für das blosse Auge den Eindruck von Tuberkeln hervorzurufen. Diese Knötchen erwähnt auch Pfeiffer in seiner Arbeit „über die bacilläre Pseudotuberkulose bei Nagethieren"; auch er betont, dass dieselben in der Pseudomembran (welche er auffallenderweise als „diphtheritisch" bezeichnet) sitzen, während die Iris davon frei ist. Ueber die Bedeutung der Knötchen äusserte er sich nicht, doch ist es selbstverständlich, dass sie nicht etwa als Aequivalente von Tuberkeln betrachtet werden können, da sie lediglich Anhäufungen von extravasirten Leukocyten darstellen.

Wären diese Leukocytenhaufen das einzige knötchenähnliche Product des Pfeiffer'schen Bacillus, so könnte demselben ohne Zweifel nur die Fähigkeit eines acuten Entzündungserregers zugesprochen werden, welcher weit entfernt wäre, eine der wirklichen Tuberkulose ähnliche Affection hervorzubringen und den Namen eines „Pseudotuberkelbacillus" zu verdienen. Dieses ist indessen nicht der Fall.

Vielmehr war ich in der Lage vom dritten Tage nach der Inoculation ab im Irisgewebe selbst mikroskopische Knötchen zu beobachten, welche eine ziemlich weitgehende Uebereinstimmung mit echten Tuberkeln darboten.

Zwar bestanden auch diese Knötchen ihrer grössten Masse nach aus mono- und polynucleären Leukocyten, welche, in der Mitte am dichtesten angehäuft, nach der Peripherie hin spärlicher wurden und sich allmählich mehr nach der weniger stark entzündlich infiltrirten Umgebung hin verloren, so dass die Contour der Knötchen nicht so scharf erschien, wie man es bei den echten Tuberkeln meist zu sehen gewöhnt ist. Bei genauer Untersuchung stellte es sich indessen heraus, dass innerhalb der Knötchen ausser den Leukocyten, nur von diesen verdeckt, noch andere zellige Elemente vorhanden waren, welche mit ihrem relativ reichlichen Protoplasma, ihrem bläschenförmigen Kern, und ihrer eigenartigen Anordnung eine vollkommene Uebereinstimmung mit den Epithelioidzellen der echten Tuberkel zur Schau trugen. Diese Zellen fanden sich, wenn auch sparsam, innerhalb des ganzen Tuberkels, nach der Peripherie hin seltener werdend, hier mit ihrer grösseren Fläche dem Centrum zugekehrt, so dass dadurch eine Art von Abgrenzung des Knötchens zu Stande kam.

Ausser allen diesen Zellen besassen die Knötchen noch ein netzförmiges Gerüstwerk, zusammengesetzt aus stark lichtbrechenden welligen, an der Grenze unmittelbar in die Fasern der Irisgrundsubstanz übergehenden Fäden, zwischen deren Maschen die Zellen eingelagert sind. Dieses Maschenwerk, ununterscheidbar von dem Reticulum eines echten Tuberkels, wird zweifellos von den durch die Zellen auseinander gedrängten Fasern des Irisgewebes gebildet. Nicht zu verwechseln ist es mit einem Fibrinnetzwerk, welches sich bei Anwendung der Weigert'schen Fibrinfärbungsmethode in den Pseudotuberkeln in der Leber sehr schön nachweisen liess.

Von den gewöhnlichen charakteristischen Kennzeichen des typischen Tuberkels habe ich zwei in den durch den Pfeiffer'schen Bacillus erzeugten Irisknoten regelmässig vermisst, nämlich erstens die Langhans'schen Riesenzellen und zweitens die centrale Verkäsung.

Wenn diese beiden Kennzeichen unseren Knötchen constant fehlen würden, so würde sich daraus zweifellos ein sicherer Anhaltspunkt für die histologische Differentialdiagnose zwischen den beiden in Rede stehenden Affectionen gewinnen lassen. Indessen haben sich bei der Untersuchung der durch den Pfeiffer'schen Bacillus in anderen Organen hervorgebrachten Knötchen, auf deren Beschreibung weiter unten eingegangen werden soll, sowohl Riesenzellen als Verkäsung in so typischer Form gefunden, dass hier auch die letzte Möglichkeit einer histologischen Unterscheidung von echten Tuberkeln schwinden muss.

Dass die Riesenzellenbildung in den Irisknötchen in meinen Fällen ausgeblieben ist, dürfte sich vielleicht, ebenso wie die relativ spärliche Anbildung von Epithelioidzellen und die reichliche Durchsetzung mit Leukocyten, aus dem raschen und stürmischen Verlauf der Infection erklären, analog der Beobachtung, dass auch in Fällen von sehr rasch verlaufender echter Tuberkulose die Riesenzellbildung zu fehlen pflegt. Der rasche Ver-Verlauf mit Ausgang in totale gleichmässige Nekrobiose vermag vielleicht auch die Erklärung dafür zu liefern, dass mir keine Knötchen im Stadium der centralen Verkäsung zu Gesicht gekommen sind.

Es lässt sich wohl erwarten, dass, wenn es gelingt, durch Inoculation eines weniger virulenten Virus oder einer geringeren Menge desselben einen mehr chronischen Verlauf zu erzielen, dann auch die beiden genannten Erscheinungen zur Beobachtung kommen werden.

Eine Analogie hierfür bietet wiederum die echte Tuberkulose; bei intraocularer Impfung mit wenige Bacillen enthaltenden Gewebsstückchen kommt es regelmässig zur Bildung von riesenzellenhaltigen Knötchen, während die Einführung von Reinculturmaterial eine mehr acute, zur raschen Verkäsung führende Ophthalmie ohne Bildung von Riesenzellenknötchen zur Folge hat.

Bezüglich der Iristuberkel wäre noch zu erwähnen, dass in den peri-

pherischen Theilen derselben in einigen Fällen sich der specifische Erreger in vereinzelten Exemplaren durch Färbung nachweisen liess, namentlich in den Anfangsstadien des Processes. Der Nachweis desselben in den Geweben gelang mir überhaupt nur schwierig und verhältnissmässig selten, eine Beobachtung, welche sämmtliche Autoren gleichfalls mit diesem Bacillus gemacht haben und für deren Erklärung die bisherigen Forschungen keinen Anhalt gegeben haben.

Dagegen gelang es mir jedesmal leicht mit Hilfe des Culturverfahrens den Bacillus aus den Knötchen der drüsigen Organe und aus dem Blute zu züchten.

Was nun die durch den Pfeiffer'schen Bacillus in den übrigen Organen hervorgerufenen Knötchen betrifft, so zeigten namentlich die der Leber eine durchaus tuberkelähnliche Structur. Sie bestanden im Allgemeinen aus einem Aufbau sehr schöner regelmässiger Epithelioidzellen, zwischen welchen sich in sehr zahlreichen Knötchen grosse, vollkommen typisch geformte Langhans'sche Riesenzellen befanden. Die Leukocyten waren an der Bildung dieser Knötchen nur in minimaler Menge betheiligt. Das Centrum der Knötchen zeigte regelmässig, sobald diese eine gewisse Grösse erreicht hatten, eine ausgesprochene regressive Metamorphose. Doch war die letztere nach dem mikroskopischen Bilde nicht mit der Verkäsung des echten Tuberkels zu identificiren, indem sich nämlich nicht wie bei jener, bei Pikrokarminfärbung, eine intensiv gelbe Tinction, sondern vielmehr eine rothe, der Kernfärbung entsprechende Färbung der das Centrum erfüllenden körnigen Massen einstellte. Auch war die Beschaffenheit der letzteren keine so feine und gleichmässige, wie sie der tuberkulöse Käse zu besitzen pflegt, sondern die einzelnen Körnchen waren von einer sehr ungleichmässigen Grösse, mehr schollenartig.

Die Lagerung der Pseudotuberkel, deren Abgrenzung hier eine vollkommen scharfe war, zeigte sich vollständig unabhängig von der acinösen Structur der Leber, d. h. sie fanden sich regellos über alle Theile des Parenchyms verstreut, namentlich sehr häufig im Innern der Acini entwickelt. Es ist von grosser Bedeutung dieses letztere hervorzuheben, weil es, wie auch das Vorkommen der Knötchen in der Iris, die Entstehung derselben durch Hyperplasie eventuell vorhandener lymphatischer Follikel mit Sicherheit widerlegt.

Die Knötchen in der Milz zeigten sich gleich denen der Leber durch die beschriebene Beschaffenheit des Centrums, durch das Vorhandensein reichlicher Epithelioid- und Riesenzellen charakterisirt, während indessen ihre Abgrenzung nach aussen hin, in Folge des eigenthümlichen Baues der Milz, keine so scharfe, wie in der Leber war.

Es sei hier erwähnt, dass in einigen Knötchen sich eine Form der Nekrobiose gefunden hat, welche mikroskopisch mit der gewöhnlichen Tuberkel-

verkäsung eine vollkommene Aehnlichkeit darbot. Dies war allerdings nur der Fall in den Knötchen, welche sich in der Darmwand der mit dem Pseudotuberkelbacillus gefütterten Mäuse entwickelt hatten. Da es in diesen Fällen nicht mit aller Sicherheit zu entscheiden ist, ob diese Verkäsung wirklich ein Product des Pseudotuberkelbacillus allein ist, oder ob sie nicht ihre Entstehung der Mitwirkung anderer im Darminhalt vorhandener Bacterien verdankt, so muss dahingestellt bleiben, ob der Pseudotuberkelbacillus einen der tuberkulösen Gewebsverkäsung analogen Vorgang überhaupt hervorzurufen vermag.

Mag nun die durch den Pseudotuberkelbacillus in der oben beschriebenen Form erzeugte regressive Metamorphose mit der Verkäsung der echten Tuberkel identisch oder von ihr verschieden sein, mag sie vielleicht eine Vorstufe derselben darstellen, — was angesichts der kurzen Zeit des Bestandes der Pseudotuberkel, verglichen mit der langen Dauer, welche die Verkäsung der echten Tuberkel in Anspruch zu nehmen pflegt, eine immerhin mögliche Vorstellung sein dürfte — oder nicht; jedenfalls hat der Pseudotuberkelbacillus die Eigenschaft, in den von ihm hervorgerufenen Tuberkelähnlichen Knötchen eine centrale peripherisch, fortschreitende Nekrobiose zu erzeugen.

Wie mikroskopisch, so sind auch makroskopisch gewisse Unterschiede zwischen den Producten der echten Tuberkelverkäsung und denen der Nekrobiose in den Pseudotuberkeln nicht zu verkennen. Erstere sind im Ganzen mehr fest, gelblich, trübe, letztere mehr weich, weisslich und feucht. Nun kann man aber häufig beobachten, dass auch bei der echten Tuberkulose sich ebenfalls weichere Formen der Verkäsung finden, beziehungsweise, dass härtere Käsemassen in weiche bis zur Verflüssigung übergehen; auf der anderen Seite ist die Möglichkeit nicht abzuweisen, dass die weichen Producte der Pseudotuberkulose bei längerem Bestande der Affection durch Eindickung in einen festeren Zustand übergehen können. Alles in Allem genommen scheint mir hinsichtlich des Punktes der Verkäsung kein durchgreifender differentialdiagnostischer Unterschied zwischen den echten und den Pseudotuberkeln construirt werden zu können.

Sehen wir von dem Processe der Verkäsung ab, so ist es zweifellos, dass die von dem Pseudotuberkelbacillus erzeugten Knötchen in Hinsicht der übrigen Kennzeichen die weitgehendste Uebereinstimmung mit den echten Tuberkeln besitzen; eine so weitgehende Uebereinstimmung wenigstens an vielen Knötchen der Leber, dass selbst das Auge eines auf diesem Gebiete so erfahrenen und geübten Forschers, wie Herr Prof. Baumgarten, kaum einen Unterschied zwischen beiden zu erkennen vermochte.

Bestimmend für diese Uebereinstimmung ist ausser der scharfen Abgrenzung der Knötchen, ihrem gleichartigen Aufbau aus epithelioiden und Rundzellen, ganz besonders das von mir zum ersten Male gefundene con-

stante und häufige Vorkommen typischer Langhans'scher Riesenzellen in den Pseudotuberkelknötchen der Leber und Milz. Welche Bedeutung gerade diesen Gebilden für die Diagnose der Tuberkulose zukommt, erhellt wohl zur Genüge aus folgendem von Herrn Prof. Baumgarten aufgestellten Satze: „Die Riesenzellen — speciell die „Langhans'sche" „Form derselben — darf nach den bisherigen Beobachtungen" „als ein so charakteristisches Element der echten Tuberku-" „lose gelten, dass man wohl zu fragen berechtigt ist, ob bei" „einem Processe, der sicher keine Tuberkulose ist, solche Rie-" „senzellen überhaupt, wenn auch nur ausnahmsweise vorkom-" men". (Jahresbericht 1891).

Angesichts der im Vorstehenden auseinandergesetzten grossen Aehnlichkeit zwischen den Producten der echten und der Pseudotuberkulose wird dieser Satz für solche Fälle, wo Pseudotuberkulose in Betracht kommen kann, eine gewisse Einschränkung erfahren müssen; es werden dies im wesentlichen Fälle von Knötchenerkrankungen bei Thieren namentlich Versuchsthieren sein; indessen ist nicht unerwähnt zu lassen, dass auch schon einige Krankheitsfälle von Menschen in Beziehung zu Pseudotuberkulose gebracht worden sind. Es wird in allen zweifelhaften Fällen der Nachweis der echten Tuberkelbacillen mit Hilfe der charakteristischen Färbungsreaction erbracht werden müssen. Zwar wird im einzelnen Falle der Geübte oft in der Lage sein auf Grund der oben beschriebenen Differenzen in der Form der Verkäsung einen Unterschied zwischen den beiden in Betracht kommenden Affectionen constatiren zu können. Bedenkt man aber, dass es nicht nur Stadien in der Entwicklung der Tuberkel giebt, wo die Verkäsung fehlt, sondern dass diese sogar bei manchen Formen der Tuberkulose (Lupus) sehr gewöhnlich überhaupt auszubleiben pflegt, so wird man nicht im Stande sein mit ihrer Hilfe ein durchgreifendes diagnostisches Merkmal zu formuliren. Nimmt man hinzu, dass in vielen Fällen von Tuberkulose der Nachweis von Bacillen nur sehr schwierig und oft gar nicht gelingt, so wird man sich sagen müssen, dass es Fälle geben kann, in denen die Entscheidung, ob echte oder Pseudotuberkulose vorliegt, auf Grund der mikroskopischen Untersuchung nicht zu treffen ist.

Fassen wir die Ergebnisse vorliegender Arbeit zusammen, so möchte ich als wichtigste Schlussfolgerung daraus den Satz herleiten: Der Pseudotuberkelbacillus ist wie der echte Tuberkelbacillus im Stande Knötchen vom Bau des Riesenzelltuberkels hervorzurufen, ohne dass jedoch bis jetzt der Nachweis erbracht wäre, dass er in den von ihm erzeugten Knötchen auch die typische Tuberkelverkäsung auszulösen befähigt sei.

Ausschlaggebend für die Differentialdiagnose zwischen echten Tuberkeln und „Pseudotuberkeln" wird immer nur der Nachweis der im

morphologischen, tinctoriellen und culturellen Verhalten scharf unterschiedenen Bacillenarten sein müssen.*)

Zum Schlusse möchte ich noch erwähnen, dass es nicht ohne Interesse sein dürfte daran zu erinnern, dass der Pfeiffer'sche Pseudotuberkelbacillus aus rotzigem Material eines Pferdes gezüchtet worden ist. Es legt dieser Umstand den Gedanken an eine mögliche Beziehung zwischen der Pseudotuberkulose und dem Rotz nahe, ein Gedanke, der vielleicht noch gestützt wird durch die Angabe Pfeiffer's, dass der Krankheitsverlauf beider Affectionen gewisse Aehnlichkeiten darbietet, und durch die Beobachtung Baumgarten's, dass beim Rotz der Feldmäuse auch Riesenzellenbildung vorkommt. Es dürfte sich wohl verlohnen, dem Studium dieser Frage in eingehenden Untersuchungen näher zu treten.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine sehr angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. Baumgarten für das stete Interesse und die Förderung, welche er meinen Untersuchungen in liebenswürdigster Weise hat zu Theil werden lassen, und den Herren Assistenzärzten Dr. F. Roloff und Dr. E. Czaplewski zugleich für die freundliche Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Tübingen, den 8. Juli 1893.

---

*) Theoretisch ist gewiss der von Herrn Dr. Apostolopoulos in exacter Weise erbrachte Nachweis, dass es ausser dem Tuberkelbacillus auch noch einen pathogenen Bacillus giebt, welcher, gleich jenem, die Fähigkeit besitzt, das Structurbild des central verkäsenden (oder wenigstens central nekrobiosirenden) Riesenzelltuberkels hervorzurufen von grossem Interesse; praktisch ist aber für die menschliche Pathologie dies Ergebniss so lange ohne einschneidende Bedeutung, bis nachgewiesen ist, dass der „Pseudotuberkelbacillus" beim Menschen als Krankheitserreger speciell als „Tuberkel-Parasit" überhaupt vorkommt. Bisher ist das noch in keinem einzigen Falle geschehen: entweder man findet in den menschlichen Riesenzelltuberkeln echte Tuberkelbacillen oder man findet überhaupt keine Bacillen; es liegt also vorläufig gar kein Grund vor zu der Annahme, dass es menschliche „Pseudotuberkel" giebt. Ich möchte daher vorläufig meinen Satz von der pathognostischen Bedeutung des Structurbildes des „verkäsenden Riesenzelltuberkels" für die echte Tuberkulose durch die obigen, an kleinen Versuchsthieren gewonnenen Beobachtungen nicht eingeschränkt sehen. Baumgarten.

Literaturverzeichniss.

1) Malassez et Vignal: Archives de Physiologie normale et pathologique 1883-84.
2) Eberth, C. J.: Der Bacillus der Pseudotuberkulose bei Meerschweinchen und Kaninchen: Virchow's Archiv Bd. CII, 1886.
3) Chantemesse, A., La Tuberkulose zoogleïque: Annales d'l'Institut Pasteur 1887, no. 3.
4) Charrin et Roger: Sur une pseudo-tuberculose bacillaire: Comptes rendus d'l'Acad. des sciences de Paris C VI, 1888.
5) Dor, L., Pseudotuberculose bacillaire: Comptes rendus d'l'Acad. des sciences de Paris t CVI, 1888.
6) Courmont, Sur une tuberculose mikrobienne et particuliere du boeuf: Comptes rendus hebd. de la société de biologie 1889 p. 215.
7) Courmont, Deuxième note sur un nouveau bacille tuberculeux, trouvé chez un boeuf: ibid. p. 513.
8) Courmont, Substances solubles favorisantes fabriquées par un bacille tuberculeux: ibid. p. 721.
9) Grancher, J., et Ledoux-Lebard, Recherches sur la tuberculose zoogléiquoe Archives de médecine expér. et d'anatomie pathol. 1889.
10) Nocard et Masselin: Sur un cas de tuberculose zoogléique d'origine bovine: Comptes rendus de la soc. de biol. 1889.
11) Nocard, Sur la tuberculose zoogleique: Comptes rendus de la soc. de biologie 1889.
12) Zagari, Subla coridetta tuberculosi zoogleica o Pseudotuberculosi bacillare: Riforma medica 1889, no. 2587.
13) Pfeiffer, A., Ueber die bacilläre Pseudotuberkulose bei Nagethieren. Leipzig 1889, Thieme.
14) Grancher, J., et Ledoux-Lebard, La tuberculose zoogléique [Deuxième mémoire]: Archives de médicine expérimental et d'anatomie pathologique t II, 1890.
15) Kitt, Th., Zur Kenntniss tuberculose-ähnlicher Zustände der Lunge des Rindes [Eine bacilläre käsige Pneumonie]: Monatsschrift f. prakt. Thierheilkunde Bd. I, 1890.
16) Liénaux, E., Pseudotuberkulose muscul. chez une bête bovine: Annales de méd. vétr. belge [Bruxelles] 1890.
17) Parietti, E., Eine Form von Pseudotuberkulose: Centralblatt f. Bakter. und Paras. Bd. VIII, 1890, No. 19.
18) Legrain, Sur une pseudotuberculose bacillärc. Le Bullet. méd. 1891, no. 84.
19) Hayem, Pseudotuberculose bacillaire chez l'homme. La Semaine méd. 1891.
20) Ledoux-Lebard, Infection pseudo-tuberculeuse par les voies digestives: Études expérim. et chin. sur la tuberculose etc. t. III, fasc. 1 p. 12. Paris 1891, Masson.
21) Leroy, Recherches bactériologiques à propos d'une tuberculose borine atypique: ibidem p. 1.

Zur Casuistik der perforirenden Sarkome der Dura mater.

Von

Dr. med. Ernst Holzinger

aus Tübingen.

Im Mai 1891 wurde in die Tübinger medicinische Klinik eine Frau aufgenommen, welche mit einem die Schädelknochen perforirenden Sarkom der Dura behaftet war. Dieser Fall einer ohnehin nicht häufigen Geschwulstbildung bot in seinem pathologisch-anatomischen Verhalten Eigenthümlichkeiten dar, welche eine eingehendere Publikation desselben rechtfertigen dürften.

Zunächst sei die Krankengeschichte in kurzen Zügen wiedergegeben.

Anamnese: Walpurga H . . . . , 47 Jahre alt, verheirathet, war früher immer gesund. Seit 3 Jahren bemerkte sie in der rechten Seite des Abdomens eine Geschwulst, die langsam aber stetig an Grösse zunahm. Vor einem Jahr zeigte sich auf dem Kopf eine haselnussgrosse Geschwulst, welche schnell grösser wurde und besonders seit 5 Monaten rapid wuchs; seit 5 Monaten Erschwerung des Gehens und Zittern in den Armen. Appetit gut, Stuhlgang angehalten; Periode seit 6 Monaten ausgeblieben.

Status am 17. Juni: „Es handelt sich um einen kindskopfgrossen weichen Tumor auf dem Kopf, der unter der Haut gerade auf dem Scheitel liegt. Es besteht Zittern der linken Hand wie bei Paralysis agitans, Parese mit Contracturen im rechten Arm und in der rechten Hand, ebenso an beiden Beinen.

Im Abdomen rechterseits ist unterhalb der Leber ein Tumor zu fühlen, von dem jedoch nicht entschieden werden kann, wovon er ausgeht, ob von der Leber oder von der rechten Niere.

Der Tumor auf dem Kopf wird als ein Sarkom der dura mater diagnosticirt; der Tumor im Abdomen wird als eine Metastase angesehen und zwar entweder in der Leber oder in der rechten Niere. Ein Zusammenhang mit den Genitalorganen ist durch eine vorgenommene gynäkologische Untersuchung auszuschliessen.

27. Juni: Punktion des Tumors im Abdomen, Entleerung einer blutig serösen Flüssigkeit.

Die am 12. Oktober genommenen Maasse des Kopfes und des Tumors sind:

Tumor allein:

von vorn nach hinten 31 cm
von rechts nach links 32 cm
Kopf und Tumormaasse zusammen:
Von Nasenwurzel bis Nacken . . . . . 50 cm
beim Gesunden 38 cm
Von einem Ohr zum andern . . . . . 42 cm
beim Gesunden 31 cm
Grösster Umfang des Tumors . . . . . 51 cm
Umfang des Kopfes . . . . . 53 cm
Umfang an der Grenze von Kopf und Tumor 50 cm

Die klinischen Erscheinungen bestanden wesentlich in Störungen des Sensoriums, Parese der Extremitäten, Incontinentia urinae et alvi, Decubitus. Die Störungen der Grosshirnfunktionen zeigten gewisse Schwankungen, im Ganzen aber fortschreitende Zunahme.

14. November: Nachmittags exitus unter Erscheinungen von Krämpfen in den Händen und im Gesicht.

Die Beine konnten schon längere Zeit nicht mehr ausgestreckt werden. An mehreren Stellen des Körpers trat Decubitus auf. Der Tumor auf dem Schädel war in seiner ganzen Ausdehnung gleichmässig weich geworden. Der Tumor im Bauch ist langsam gewachsen und prall elastisch.

Sectionsprotokoll (Herr Prof. Baumgarten):

Stark abgemagerte weibliche Leiche. An den unteren Extremitäten mässig entwickelte Todtenstarre, an den oberen Extremitäten keine Starre. Bauchhaut namentlich links stark grünlich verfärbt. Rechts im Unterleib eine über faustgrosse Tumormasse, über welcher sich die Bauchhaut emporheben lässt; sie erstreckt sich von der rechten fossa iliaca bis 3 fingerbreit über die Mittellinie nach links hin; sie ist von mässig fester Consistenz. Am rechten Trochanter ein grosser decubitaler Defect, ebenso am Kreuzbein, ein kleiner auch in der Nähe des linken Trochanter.

Auf dem Schädeldach sitzt ein grosser, weich anzufühlender, etwas ungleichmässig höckeriger Tumor, über welchem die Haut nicht abzuheben ist.

Um zunächst das Verhalten der Weichtheile des Kopfes zum Tumor festzustellen, wird versucht, dieselben von der Substanz des letzteren abzupräpariren. Es gelingt dies leicht, indem sich Haut nebst Galea von der gesammten Oberfläche des Tumors ohne jede Gewalt abziehen lässt. Der Tumor präsentirt sich als ein vollkommen glatter annähernd kugelig gestalteter Auswuchs, der von einer prallgespannten dünnen Kapsel überall umschlossen ist. Diese Kapsel ist das Periost des Schädeldachs.

Es lässt sich nach Eröffnung der Schädelhöhle feststellen, dass der extracranielle Tumor durch eine, etwa in der Mitte des parietalen Theils

des Schädeldachs vorhandene Durchbruchstelle mit der dura mater zusammenhängt. Nach Wegnahme des Schädeldachs bleibt demzufolge an der äusseren Oberfläche der dura mater eine etwa handtellergrosse weiche Tumorschicht zurück. Dieser epiduralen Tumormasse entsprechend zeigt die Schädeldecke innen eine Zerstörung, welche unregelmässig gestaltet nach der Peripherie hin in einen zackigen Rand ausläuft, welcher letztere von der normalen Umgebung sich durch eine grössere Dicke auszeichnet. Nach dem Centrum dieser Defectstelle im Knochen wird die Knochensubstanz immer dünner und dünner und verliert sich schliesslich in die erwähnte Durchbruchstelle, an welcher extra- und intracranielle Tumormasse unmittelbar mit einander zusammenhängen. Im Gegensatz zu der starken Usurirung der Knochensubstanz von innen her ist die äussere Oberfläche der Schädeldecke nur in viel geringerer Ausdehnung zerstört und es bezieht sich hier die Zerstörung fast ausschliesslich auf die erwähnte Perforationsstelle des Schädeldachs; übrigens liegt die gesammte Masse des extracraniellen Tumors zwischen dem stark gespannten Periost und der fast glatten Oberfläche des Knochens.

Was die Beschaffenheit des extracraniellen Tumors anlangt, so besteht derselbe aus einem weisslichen, ziemlich succulenten Gewebe (welches keinen milchigen Saft abstreifen lässt, sondern nur eine fleischwasserähnliche Flüssigkeit) von mässig weicher, keineswegs eigentlich markiger Consistenz. An verschiedenen Stellen ist die Farbe des Tumors mehr weissröthlich, an andern ist sie opak und gelb und in der Mitte findet sich ein mehr lehmfarbiges Aussehen. In der Umgebung dieser offenbar nekrotischen Partie befinden sich frische Blutergüsse. Was nun das Verhalten des intracraniellen epiduralen Tumorgewebes anlangt, so macht dieses den Eindruck eines weiter in der regressiven Metamorphose vorgeschrittenen Zustandes; es sieht mehr gelblich als weisslich aus. Die Entwicklung der duralen Tumorbildung ist vorzugsweise auf der linken Seite erfolgt; nach rechts hin greift die Tumorsubstanz nur 2-3 cm über die Mittellinie hinaus. Wie der Durchschnitt zeigt, hat die durale Tumorbildung, welche an der Stelle ihrer stärksten Entwicklung eine Dicke von etwa 3 cm besitzt, an einer kaum 1 cm breiten Stelle von der dura aus auf die Hirnsubstanz übergegriffen und zwar zeigt sich auf einem Frontalschnitt (etwa durch die Mitte des Grosshirns gelegt) ein etwas über wallnussgrosser Tumorheerd in die Substanz der linken Hemisphäre eingelagert. Dieser intracerebrale Tumor sitzt offenbar direkt an Stelle der Hirnsubstanz, welche in seiner Umgebung, namentlich nach unten hin im Zustand frischer sulziger Erweichung sich befindet. An der Stelle, wo die durale Tumorschicht mit dem intracerebralen Knoten zusammenhängt, fehlt die graue Substanz vollständig und seitlich von dieser Verbindungsstelle adhärirt die Tumormasse mit der Substanz der Hirnwindungen; nach unten hin ist sie mit der Marksub-

stanz in fester geweblicher Verbindung. Was die Lage des intracerebralen Tumors anlangt, so findet sich derselbe in der Region der medianen Partie der Centralwindungen, greift aber nach vorn und nach hinten auch noch, seinem Umfang entsprechend, in den ersten Stirnlappen resp. oberen parietalen Lappen hinein. Der Sinus longitudinalis ist, wenn auch stark verengt durch den auf ihm sitzenden Tumor, doch noch für eine Sonde durchgängig.

An anderen Stellen des Gross- und Kleinhirns sowie der medulla oblongata scheinen keine weiteren Tumoren sich entwickelt zu haben.

Das Herz und die Lungen bieten keine besonderen Veränderungen dar. In letzteren ist diffuses Oedem in beiden Unterlappen gemischt mit Hypostasen. Bronchialschleimhaut ohne stärkere Schleimabsonderung. Im rechten Lungenhilus befindet sich eine etwa kastaniengrosse Drüse, welche weisslich-graue Massen einschliesst, die dem Substrat des Schädeltumors einigermaassen ähnlich sieht. Die mikroskopische Untersuchung erweist jedoch diese Erkrankung als auf Tuberkulose beruhend. (Latente Bronchialdrüsen-Tuberkulose!)

Milz und linke Niere ohne nennenswerthe Veränderung; etwas Perisplenitis chronica ist vorhanden.

An der rechten Seite der Abdominalhöhle zeigt sich ein fast mannskopfgrosser Tumor, welcher unterhalb des stark gedehnten und gespannten Mesocolon ascendens sich befindet. An seiner linken Seite zieht das stark nach links verschobene Colon ascendens herauf. Die flexura coli dextra fehlt fast vollständig, indem das colon ascendens in ziemlich gerader Richtung in das Colon transversum übergeht. Nach unten hin reicht der Tumor bis etwas über die linea innominata herab, nach rechts bis an die Bauchwandung, nach links bis zum linken Rand der Wirbelsäule, nach oben bis hart an die Leber; auf seiner Unterlage ist er verschieblich. Die Herausnahme gelingt leicht. Die Untersuchung ergiebt einen innigen Zusammenhang mit der rechten Niere. Der Zusammenhang ist derartig, dass eine Entwicklung des Tumors aus der rechten Niere mit Nothwendigkeit angenommen werden muss. Die obere Hälfte der Niere ist vollständig erhalten; an der unteren Hälfte participirt der Tumor in der Weise, dass seine Oberfläche an der Grenze zwischen ihm und der noch wohlerhaltenen Nierensubstanz von einem nach unten hin immer schmäler werdenden Saum von Nierenrinde überzogen ist; mehr nach unten hin verliert sich allerdings jeder nachweisbare Rest von Nierenrinde, wohl aber bleibt überall daselbst eine Membran erhalten, welche als eine unmittelbare Fortsetzung der fibrösen Nierenkapsel anzusprechen ist. Das Nierenbecken ist erweitert und ebenso die Nierenkelche. An der unteren Hälfte der Niere fehlen vielfach auch die Pyramidenspitzen und schliesslich stösst die Wand des Nierenbeckens und der Kelche unmittelbar an die Tumormasse und zwar in den unteren und inneren Theilen.

Der Ureter ist etwas, aber nur sehr mässig erweitert.

Was den Durchschnitt durch den Nierentumor anlangt, so hat derselbe eine ähnliche Consistenz wie der Schädel- resp. Hirntumor, lässt ebenfalls keinen milchigen Saft abstreichen, hat aber im Gegensatz zu ersteren ein durchweg mehr grau-bräunliches Aussehen. Der Tumor trägt etwa in seiner Mitte eine über apfelgrosse Höhle, die mit flüssigem und geronnenem Blute ausgefüllt ist und austapezirt erscheint von einer festen bindegewebigen Membran.

Die Genitalien sind mit Ausnahme zweier speckiger Geschwüre im oberen Theil der vagina normal.

(Metastasen sind sonst in keinem Organ der Unterleibshöhle nachzuweisen, selbst die retroperitonealen Drüsen ergeben makroskopisch keine Infectionszeichen).

Darmkanal, Magen unverändert.

Leber zeigt Perithepatitis chronica adhaesiva, ohne Schwielenbildung in der Leber selbst.

Histologische Untersuchung: (Fixation in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Pikrocarmin und Vesuvin).

Das histologische Verhalten des Schädel- bezw. dura mater-Tumors ist ein sehr eigenthümliches. Gewöhnlich sind die fungi durae matris einfache Spindelzellensarkome oder in selteneren Fällen kann man sie auch zu den Rundzellensarkomen rechnen. Unsern Fall kann man histologisch weder als Spindelzellen- noch als Rundzellensarkom bezeichnen.

Der ganze Tumor ist von einer sehr grossen Anzahl grösserer und kleinerer Blutgefässe durchzogen. Das Tumorgewebe selbst setzt sich zusammen aus polymorphen Zellen d. h. aus Zellen, deren Form eine sehr abwechslungsreiche und mannigfaltige ist. Die einen sind nahezu rund, andere sind eckig und zwar dreieckig, viereckig, auch polygonal. Die Ecken sind bei den meisten Zellen in längere oder kürzere Fäden ausgezogen. Die Zellkerne sind länglich oval und im Verhältniss zum Protoplasma sehr gross.

Die Zellen liegen bei einander in Gruppen von 6-10. Eine solche Gruppe von Zellen ist umgeben von einem feinen fibrillären Intercellulargewebe. Eine grössere Anzahl solcher Zellgruppen ist eingebettet in eine Masche einer Interstitialsubstanz, welche derber und breiter ist als die die einzelne Zellgruppe umschliessende Intercellularsubstanz.

Dieses Interstitialgewebe zieht sich durch die ganze Tumormasse durch und bildet bald grössere bald kleinere Maschen. Wenn man kleine Stückchen des Tumors, der längere Zeit in Müller'scher Flüssigkeit lag und dann in Alkohol eingelegt wurde, in eine Lösung von Borax in 0,6 %ger Kochsalzlösung bringt und hier etwa 24 Stunden liegen lässt, hierauf die Stückchen 2-3 Tage lang in zur Hälfte mit aq. dest. verdünnte Müller'sche

Flüssigkeit bringt und dann Zupfpräparate anfertigt, so sieht man die Zellen isolirt, ausserdem kann man sich davon überzeugen, wie die Interstitialsubstanz ein bald grössere bald kleinere Maschen bildendes reticulum darstellt.

Was nun die Grenze von Tumor und Gehirn betrifft, so erscheint mikroskopisch der Uebergang von Tumormasse in Gehirn als ein sehr scharf abgegrenzter. Die Tumormasse selbst ist der Gehirnsubstanz gegenüber von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen. Ein eigentliches Hineingreifen von Tumorelementen in das Gehirngewebe ist nirgends mit Sicherheit nachzuweisen.

Die Gehirntheile, in welche der Tumor sich hineingelegt hat, sind atrophisch. Die graue Substanz ist an der Basis und an den Seiten des Tumors vollständig verschwunden. Es ist dies wohl als eine Atrophie durch Druck von seiten des Tumors zu erklären; die feste Verbindung des letzteren mit der Gehirnmasse beruht auf secundärer Verwachsung.

Der Tumor in der Niere zeigt im Ganzen dieselbe histologische Beschaffenheit wie der Tumor der dura mater.

Historisches.

Im Anschluss an die Darbringung der objectiven Befunde des vorliegenden Falles möchte ich in erster Reihe einen Blick auf die Geschichte des Sarkoma Durae („Fungus durae matris“) werfen.

Was zunächst den Ausgangspunkt dieser Geschwülste anlangt, so beschrieb Louis[1] zuerst einen Fall von einem Tumor des Schädels, welcher von der dura mater ausgegangen sein soll, und nicht daraus den Schluss, dass die Tumoren des Schädeldaches gewöhnlich von der dura mater ausgehen.

Siebold bekam einen Fall zur Beobachtung, bei welchem der Tumor von der Diploë der Schädelknochen ausging. Er verallgemeinert die Art des von ihm beobachteten Tumors und behauptet, „der von Louis beschriebene Fall von fungus durae matris sei nichts anderes als ein fungus der Schädelknochen. Diese Geschwülste, sagt er, nehmen ihren Ursprung regelmässig in der Diploë und breiten sich von hier aus gegen die beiden tabulae vitreae, dann auf das Pericranium und auf die dura mater aus.“

Die Gebrüder Wenzel[2], welche bei einer Leiche 5 fungöse Tumoren fanden, die an der äusseren Seite der dura entstanden waren und von denen 4 die Schädelknochen vollständig perforirt hatten, schliessen sich der Ansicht Louis' an, ebenso

Walther[3], gestützt auf 2 Fälle, deren nur einer durch einen Sectionsbericht belegt ist.

Nach Graff gehen diese als fungi durae matris beschriebenen Tumoren alle von der Diploë aus, und wenn ein solcher Tumor mit der dura zusammenhängt, ist diese Adhärenz nur eine accidentelle. Als Beweis dafür führt er an, dass er noch nie auf der Innenseite der dura einen fungus be-

obachtet habe und zum Schluss seiner Beweisführung fügt er dann noch bei, wenn die Tumoren auf der Aussenseite der dura sitzen würden, so müssten sie auch auf die Innenseite übergreifen.

Ebermaier[4] lässt sowohl einen fungus durae matris als auch einen fungus der Schädelknochen gelten. Unter den fungi der Schädelknochen unterscheidet er die Markschwämme und die Blutschwämme. Die fungi der Schädelknochen hält er für heilbar, die fungi durae matris für unheilbar.

Cruveilhier[5] rechnet die fungi durae matris zu der grossen Zahl der Krebskrankheiten.

Nach ihm zerfallen die krebsigen Geschwülste der dura in 2 Klassen:

a) die des äusseren Blattes

b) die des inneren Blattes.

„Die Tumoren des äusseren Blattes wachsen in der Richtung auf die Schädelwandungen, welche sie usuriren und schliesslich perforiren; die des inneren Blattes dehnen sich gegen das Gehirn zu aus, welches dadurch comprimirt wird.

Die Tumoren des äusseren Blattes sind viel seltener als diejenigen, welche von der Innenfläche der dura ausgehen".

Ausser den Tumoren, welche von der dura ausgehen, giebt es nach Cruveilhier auch solche, welche von den Schädelknochen ausgehen. Nach seiner Ansicht bilden sich diese Tumoren aus dem medullären Fettgewebe. Die beiden tabulae vitreae werden zuerst durch die Tumormassen auseinander gedehnt und schliesslich perforirt. Diese Art von Tumoren hat man früher alle für dura mater-Tumoren gehalten.

Ueber die an der Innenseite der dura sitzenden Geschwülste sagt Cruveilhier folgendes:

„Die krebsigen Tumoren, welche an der Innenseite der dura mater sitzen, sind unverhältnissmässig viel häufiger als diejenigen, welche an der Aussenseite der dura sitzen. Jede Stelle der dura kann der Ausgangspunkt einer solchen Neubildung werden; man findet sie an der Basis so gut wie an der Convexität, falx und tentorium sind nicht ausgenommen".

An der Convexität ist Cruveilhier ihnen am häufigsten begegnet und zwar in dem Winkel zwischen falx und dura mater.

An der Basis bezeichnet er 3 Prädilektionsstellen für diese Geschwülste:

1. Die Rinne für den nervus olfactorius
2. sella turcica
3. Hinterfläche und Oberfläche des Felsenbeins.

Die Tumoren an der Innenseite der dura machen die gewöhnlichen Gehirndruckerscheinungen.

Albers[6] giebt über die fungi durae matris folgende Angaben:

„Alle Neubildungen der dura mater kommen häufiger an der innern als an der äusseren Seite der dura vor. Die Annahme, dass die Geschwülste

häufiger auf der Aussenseite sitzen, wird widerlegt durch die Beobachtungen von Hooper und von Cruveilhier.

Diese Geschwülste sitzen der dura entweder mit einem schmalen Stiel oder mit schmaler Basis oder mit breiter Basis auf. Das Letztere trifft bei den fungösen Geschwülsten zu.

Nicht in allen Theilen der dura kommen die Geschwülste gleich häufig vor, sondern es giebt Prädilektionsstellen wie lamina cribrosa, sella turcica, foramen lacerum, tentorium cerebelli.

Die Wirkung dieser Geschwülste ist natürlich je nach ihrem Sitz eine sehr verschiedene. Wenn sie nach innen wuchern, entsteht Hirndruck mit Lähmungen, nach aussen machen die Tumoren Zerstörung der nach aussen liegenden Theile. Es kommt zur Perforation der Knochen und dies trifft namentlich bei den fungösen Geschwülsten zu".

Was nun die Classification der Geschwülste der dura mater angeht, so haben in der alten Litteratur alle diese Geschwülste den Namen „Krebsgeschwülste". Erst seitdem Virchow eine Differenzirung in Sarkom und Carcinom begründet und durchgeführt hat, sind genauere Unterscheidungen des histologischen Charakters der verschiedenen fungi durae matris gemacht worden.

Virchow[7] selbst rechnet noch das „Sarkoma durae matris" in einzelnen Fällen zu den Carcinomen und zwar diejenigen, welche hauptsächlich neben grossen Zellen einen alveolären Bau haben.

Lebert[8] zählt die fungi durae matris zu den Sarkomen und zwar zu den Spindelzellensarkomen.

Volkmann[9] war der erste, welcher als Kritiker die durch Virchow's Onkologie angebahnten Fortschritte benützend darauf aufmerksam machte, dass diese fungi sowohl ihrem histologischen als ihrem klinischen Verhalten nach von den Carcinomen zu trennen und den Sarkomen zuzurechnen seien.

Die „fungi durae matris" sind scharf gegen die Umgebung abgegrenzte Tumoren, während man primären Carcinomen dieses Verhalten nicht zusprechen kann. Die Carcinome greifen in die Nachbarschaft über und dringen in sie ein, während die fungi dies niemals thun; die fungi wuchern und verdrängen und comprimiren das benachbarte Gewebe. Die Carcinome beginnen schon früh zu zerfallen und zu ulceriren, während die fungi schon eine ganz bedeutende Grösse erreicht haben müssen, bis sie anfangen zu ulceriren.

Was nun das Ergriffenwerden der Lymphdrüsen anlangt, so kann man sagen, dass die Carcinome stets die Lymphdrüsen ergreifen, während die fungi dies in nur äusserst seltenen Fällen thun.

Sarkome kommen in der dura mater (vgl. Bruns[10], Heineke[11], Reinhard[12]) primär oder secundär vor d. h. es wird von einem im Körper

irgendwo befindlichen Sarkom auf metastatischem Wege ein Sarkom in die dura mater verschleppt. In vielen Fällen sind dann die secundären Sarkome in grosser Anzahl in der dura anzutreffen.

Die primären Sarkome der dura mater wachsen entweder nach innen gegen das Gehirn zu und machen dann bedeutende Compressionserscheinungen oder sie wachsen nach aussen in der Richtung auf die Schädelwandungen, oder sie wachsen sowohl nach aussen als nach innen, indem sie die dura durchsetzen.

Wenn der Tumor nach aussen vordringt, wie in unserem Fall, so macht er an der tabula vitrea interna zunächst eine Druckatrophie. Es entsteht eine Excavation an dieser Stelle. Jedoch der Tumor dringt nicht in die Knochensubstanz selbst ein. Durch das fortwährende Weiterwachsen des Tumors und Zunehmen an Grösse wird die Delle im Knochen immer grösser, breiter und tiefer. Die Excavation geht allmählich in die Diploë, dann greift sie auf die tabula externa über, welche schliesslich immer dünner und dünner wird, bis es zur Perforation des Knochens kommt. Bis der Process soweit vorgeschritten ist, braucht es immer geraume Zeit. Wenn die Perforation vollendet ist, so beginnt der bisher nur langsam gewachsene Tumor sehr rasch zu wachsen. Der Tumor breitet sich dann pilzförmig auf der Schädeloberfläche unter dem Periost und unter der Kopfhaut aus. Die Perforationsstelle ist stets kleiner als der extracranielle Theil des Tumors. Der Tumor wächst immer weiter, verwächst dann mit der stark gespannten und verdünnten Haut und schliesslich kommt es auch zur Perforation der Haut. Damit ist dann regelmässig der Beginn der Ulceration der Geschwulst verbunden. Was den Sitz der den Knochen perforirenden Sarkome betrifft, so ist derselbe fast immer das Schädeldach. Die gegen das Gehirn zu wuchernden Sarkome der dura sitzen dagegen viel häufiger an der Schädelbasis. In unserem Fall wuchert das von der dura an der Convexität ausgehende Sarkom nach aussen sowohl gegen das Schädeldach und perforirt dasselbe, als auch nach innen in der Richtung auf das Gehirn zu. Dass der Tumor auch nach innen zu gewachsen ist, ist wohl secundärer Natur; es ist wenigstens nach den vorliegenden Erfahrungen nicht anzunehmen, dass der Tumor sich gleichzeitig nach aussen und nach innen entwickelt.

Die primären Sarkome der dura mater bleiben meistens stationär; in vereinzelten seltenen Fällen bilden sich noch weitere Knoten in der dura aus; selten treten Metastasen in entfernter liegenden Organen auf.

Das Sarkom der dura mater kommt so ziemlich in jedem Lebensalter vor, wie die von Drummond[13] veröffentlichten Fälle zeigen.

Die Erscheinungen, welche die fungi durae matris machen, sind verschieden je nach dem Sitz, nach der Dauer des Bestandes und der Grösse des Tumors.

Solange der Tumor noch in der Schädelhöhle ist, sind wohl Symptome

vorhanden wie Kopfschmerz an einer ganz bestimmten Stelle, Schwindel, Erbrechen, Convulsionen, Schwäche oder Lähmung einzelner Körpertheile, Funktionsstörungen einzelner Gehirnnerven wie des opticus, des oculomotorius, des olfactorius u. a., jedoch alle diese Erscheinungen bieten durchaus nichts Pathognomonisches. In einzelnen Fällen kann es auch vorkommen, dass obgleich ein Tumor der dura intracraniell vorhanden war, gar keine Erscheinungen von Seiten des Gehirns sich einstellten.

Perforirt der fungus das Schädeldach, so zeigt sich eine äusserlich fühlbare und sichtbare Geschwulst, welche häufig pulsirt. Durch Druck mit der Hand kann man vielfach den Tumor comprimiren, ja ihn sogar in die Schädelhöhle zurückdrängen, wobei dann bei manchen Patienten Schwindel und Ohnmachten sich einstellen, welche Erscheinungen mit Aufhören des Drucks und mit dem Wiederauftreten der Geschwulst wieder verschwinden.

Wenn die Geschwulst grösser geworden ist, so lässt sie sich nicht mehr in die Schädelhöhle zurückbringen. Mit dem Grösserwerden der Geschwulst geht auch in der Regel ein Zunehmen der Kachexie verbunden mit Abmagerung einher.

Die Beschwerden, welche solche Patienten zum Arzt führen, sind entweder die Gehirnerscheinungen oder die Missgestaltung des Kopfes.

Die fungi, welche in der ersten Zeit derb sich anfühlen, werden nach längerem Bestand weich, pseudofluktuirend.

Der Ausgang solcher Zustände wird einestheils durch die zunehmende Kachexie, andererseits durch Druck des Tumors auf gewisse Nervencentren herbeigeführt.

Es erübrigt mir noch auf unseren Fall kurz zurückzukommen.

Wenn man die Anamnese liest, so könnte man glauben, die Geschwulst in der Niere sei primär, der Tumor in der dura sei secundär, da Patientin zuerst den Tumor im Abdomen bemerkt hat.

Dass die Geschwulst in der rechten Niere zuerst bemerkt wurde, ist jedoch kein Beweis dafür, dass sie auch in diesem Organ zuerst aufgetreten ist; denn man muss bedenken, dass ein Sarkom der dura mater längere Zeit bestehen kann, ohne irgend welche Erscheinungen zu machen; dann ist jedenfalls klar, dass der Tumor in der dura lange Zeit gebraucht hat, bis er sichtbar und fühlbar wurde d. h. eine Perforation des Schädeldachs zu stande gebracht hat. Ausschliessen lässt sich allerdings nicht, dass das Dura-Sarkom secundär d. h. eine Metastase des Nierentumors gewesen sei. Wahrscheinlich ist dies jedoch nicht, da das anatomische Verhalten unseres Duratumors nicht dem Verhalten secundärer Duratumoren entspricht, sondern sich ganz wie ein primäres Sarkom der Dura anatomisch darstellt: Entwicklung in Form eines einzigen grossen Heerdes. Auch die Perforation des Schädeldaches ist wohl nur bei primärem Durasarkom beobachtet (s. gleich). Die Nierengeschwulst entspricht freilich auch mehr dem Ver-

halten primärer als secundärer Nierentumoren. Möglicherweise handelt es sich um coordinirte, selbständige Entwicklung gleichartigen Geschwulstgewebes in beiden Organen, eine Annahme, welche durch analoge Beobachtungen gestützt werden kann.

Was unserm Fall einen sehr eigenthümlichen Charakter verleiht, ist einmal sein von der Regel abweichendes histologisches Verhalten, dann das makroskopische Bild, das er bietet. Gewöhnlich sind die fungi durae matris, wie schon oben hervorgehoben wurde, Spindelzellensarkome, seltener Rundzellensarkome. Unser Tumor ist weder das eine noch das andere, sondern er zeigt Zellformen, wie man sie unter den Geschwülsten der dura mater sonst nicht findet (vgl. histol. Befund pag. 7 und 8).

Die Besonderheiten, die der Fall in makroskopischer Beziehung bietet, bestehen einmal in der Perforation des Schädeldachs — die Sarkome der Dura thun dies nur selten —, in der enormen Grössenentwicklung, ausserdem in der Metastasenbildung (Parallelgeschwulst?) in der Niere. Vielfach bleiben die fungi durae matris vollständig stationär d. h. sie machen keine Metastasen. Die häufigeren, den Schädel perforirenden Geschwülste gehen von den Schädelknochen aus; dass ein solcher Ausgangspunkt in unserem Falle nicht vorliegt, geht aus der gegebenen objectiven Beschreibung mit aller Sicherheit hervor. Von perforirenden Geschwülsten der Dura habe ich in der Literatur nur folgende finden können.

1) Kammerer, Fréderic (New-York) A case of sarcoma of the dura mater, New-York Record 23. Nov. 1889:

Kleiner Tumor am Hinterhaupt; stellt sich heraus als ein Rundzellensarkom. Der Tumor sitzt auf der dura mater auf, genau über dem sinus longitudinalis. Der Tumor wird theilweise entfernt; schnelles Recidiv. Exitus letalis. Bei der Section fand sich ein neues Recidiv, welches in die erste Occipitalwindung hineingewachsen war. Patient war 68 Jahre alt.

2) D. Drummond: „Note on the diagnosis and nature of so-called perforating tumours of the dura mater“ in: The British Med. Journal 20. Okt. 1883:

Verfasser berichtet hier sehr eingehend über 4 Fälle von Sarkom der dura mater, welche die Kopfknochen einfach durch Absorption und Druck auf die Substanz der Knochen durchbrechen oder sie durch Transformation in Geschwulstgewebe vernichten. Seine Kranken standen im Alter von 5, 21, 24 und 58 Jahren.

3) P. Guttmann, Sarkom der dura mater: Berliner klinische Wochenschrift 1882, Nr. 35:

Sarkom der dura mater, nahm einen beträchtlichen Theil der rechten Scheitelgegend ein, mass $8^1/_2$ cm im Durchmesser und war von der äusseren Periostlamelle der dura mater ausgegangen. Es bestand wesentlich aus kleinen Spindelzellen mit sehr wenig Intercellularsubstanz. Klinisch hatte

der Tumor ganz die Erscheinungen gemacht wie eine Gehirnblutung: Hemiplegie, Facialisparese der gegenüberliegenden Seite.

4) Genzmer: Archiv für klinische Chirurgie Bd. XXI, p. 664:

Faustgrosser fungus durae matris bei einer 63 Jahre alten Frau. Der Tumor ragte durch einen $4^1/_2$ cm und $5^1/_2$ cm im Durchmesser betragenden Defekt im Schädeldach hervor. Er wurde von Volkmann exstirpirt. Der Tod erfolgte kurz nach der Operation durch Lufteintritt in den sinus longitudinalis.

Histologisch war der Tumor ein kleinzelliges Spindelzellensarkom.

5) Friedreich, Beiträge zur Lehre von den Geschwülsten innerhalb der Schädelhöhle p. 24. Würzburg 1853.

Es handelt sich hier um einen Tumor in der Gegend der grossen Fontanelle, welcher von der dura mater ausgeht. Der Knochen ist durch die Geschwulst aufgetrieben; die Innenseite des Knochens ist usurirt. In der Mitte der Auftreibung ist der Knochen vollständig perforirt. Die übrigen Theile der Auftreibung bestehen in einer sehr dünnen (1-2‴ dicken) Knochenplatte, welche an vielen Stellen siebförmig durchlöchert ist. Auch auf der Innenseite der dura mater befindet sich ein etwa wallnussgrosser Tumor, welcher die Gehirnsubstanz comprimirt. Sonst zeigt letzterer keine wesentliche Veränderung. Die Geschwulst besteht aus „fibroplastischem (sarkomatösen)“ Gewebe.

6) E. Reinhard, ein Fall von Sarkom der dura mater. Inaugural-Dissertation. Erlangen 1871:

Myxosarkom, ausgehend von der dura mater. Sitz auf der Stirne; 2malige Operation. „Der Tumor besteht aus dichtgedrängten Zellen mit grossem rundem Kern. Das Zellprotoplasma ist so zart, dass anfangs das Ganze nur aus Kernen, in einer strukturlosen Grundsubstanz eingelagert, zu bestehen scheint.

7) Dotzauer (Casper's Wochenschrift 1844 p. 29):

Angeborener fungus durae matris, sitzend am Hinterhaupt. Der Tumor ist durch eine „sechskreuzerstückgrosse Oeffnung im Hinterhauptbein nach aussen getreten“. Tod in der 3. Lebenswoche.

8) Auvert, Clinica et iconographia medico-chirurgica. Parisiis 1848. Folio max. Tab 65 u. 66:

Tumor von der dura mater ausgehend und durch ein Loch im Schädel von 4″ im Längen- und 4″ 3‴ im Vertikaldurchmesser nach aussen getreten. Die Geschwulst sitzt mit breiter Basis der dura auf. Die dura war an der Stelle, wo der Tumor sass, mit den inneren Hirnhäuten fest verwachsen. Der unter dieser Stelle befindliche Theil des Gehirns war comprimirt; an der Oberfläche waren die gyri verstrichen. Die umgebenden Hirnpartieen waren in Erweichung begriffen.

9) Schleicher, Fungi durae matris observatio singularis. Dissertatio. Berolini 1829:

Kindskopfgrosser Tumor ausgehend von der dura mater; tritt durch eine 5″ lange und 2″ breite Oeffnung aus dem Schädel heraus. Der Tumor hat eine weiche Consistenz von hirnähnlichem Aussehen. Der Tumor sitzt in der linken Scheitelgegend.

10) Pecchioli, Il raccoglitere medico di Fano: Gazette médicale de Paris 1838 p. 413:

Tumor ausgehend von der dura mater, durch 2 Oeffnungen aus dem Schädel hervorgetreten, durch Operation entfernt, angeblich geheilt.

11) Bérard: Gazette médicale de Paris 1833 p. 735:

Faustgrosser Tumor ausgehend von der Oberfläche der dura mater und durch eine Oeffnung im Schädel nach aussen getreten, mit zugeschärftem zackigem Rande der äusseren Schädeltafel. Innere Fläche der dura gesund.

12) Huth, Beobachtung eines Schwammes der harten Hirnhaut. Inaugural-Abhandlung. Würzburg 1840:

Ueber dem rechten Augenhöhlenrande eine halbkugelförmige, 1″ 10‴ hohe, an der Basis $3^1/_4$″ im Durchmesser haltende Geschwulst, ziemlich weich beim Anfühlen, pulsirend. Lähmung der linken Körperseite, rechter Mundwinkel etwas aufwärts verzogen.

Die Geschwulst geht von der dura aus, theils nach innen, theils nach aussen gewachsen.

Litteraturverzeichniss.

1) Louis: Mémoires de l'Académie royale de Chirurgie t. XIII p. 1.
2) Wenzel, Ueber die schwammigen Auswüchse auf der äusseren Hirnhaut. Mainz 1811.
3) Walther: Journal complémentaire des sciences médicales t. VII.
4) Ebermaier: Journal complémentaire des sciences médicales t. XXXIV, p. 298.
5) Cruveilhier, Anatomie pathologique du corps humain t. I., livre VIII.
6) Albers, Erläuterung zu dem Atlas der pathologischen Anatomie. Bonn 1832-47.
7) Virchow, Krankhafte Geschwülste II.
8) Lebert, Traité d'anat. path. t. I.
9) Volkmann, Abhandlungen der naturforschenden Gesellschaft zu Halle IV, 1858.
10) V. Bruns, Handbuch der praktischen Chirurgie Bd. I., Tübingen 1854.
11) Heineke, Chirurgische Krankheiten des Kopfes in Pitha-Billroth, Handbuch der allg. u. spez. Chirurgie. 1873.
12) Reinhard, ein Fall von Sarkom der dura mater. Inaug.-Diss. Erlangen 1871.
13) Drummond: Note on the diagnosis and nature of so-called perforating tomours of the dura mater: The British Med. Journ. 20. Oktober 1883.

cf. ausserdem Specialverzeichniss der perforirenden fungi.

Ueber einen Fall von multiplem Echinokokkus des Gehirns.

Von

Dr. med. P. Kutsche

aus Warmbrunn in Schlesien.

Da der Echinokokkus im Gehirn überhaupt nicht häufig vorkommt, namentlich aber seine multiple Ansiedlung daselbst zu den grössten Seltenheiten gehört und eingehendere Beschreibungen solcher Fälle der letzteren Art in der Literatur bis jetzt nicht vorliegen, so dürfte es nicht ungerechtfertigt sein, einen näher untersuchten Fall von multiplem Echinokokkus des Gehirns zu veröffentlichen. Derselbe kam im städtischen Krankenhause zu Heilbronn zur Beobachtung und Section und wurde von Herrn Dr. Kranoldt, damals Assistenzarzt daselbst, dem pathologischen Institut zu Tübingen nebst Sectionsbefund und den Notizen der Krankengeschichte freundlichst zur Verfügung gestellt.

Christine Hafner, 20jähriges, kräftig gebautes Dienstmädchen aus Brohweiler, kommt am 8. Februar 1892 in Spitalbehandlung. Aus der Anamnese ist von Belang, dass Patientin vor $^3/_4$ Jahren eine „Hirnentzündung“ durchgemacht habe und seit dieser Zeit an häufigem, intensiven Kopfschmerz leide; ausserdem giebt die Dienstherrschaft an, dass P. seit dieser Zeit sehr vergesslich sei.

Bei der Aufnahme besteht völlige Amaurose; Temperatur normal, Puls 72; Appetit gering; Stuhl etwas angehalten; die tägliche Harnmenge gering, der Harn eiweissfrei. Es besteht starke Mydriasis, der Augenspiegelbefund ist negativ; Herz und Lungen normal. Ausser dem Kopfweh, das in Form von heftigen Stichen angegeben wird, bestehen keine subjectiven Beschwerden. Als Therapie wurde angewandt: Eisblase auf den Kopf und Laxantien. Nach 5 Tagen hat sich die Sehkraft der P. soweit gebessert, dass sie Finger in ziemlicher Entfernung zählen kann; 10 Tage nach der Aufnahme kann sie sogar wieder die Uhr ablesen.

Dafür stellen sich aber allmählich andere Beschwerden ein: P. schwankt bei geschlossenen Augen im Stehen und auch ihr Gang ist schwankend, breitspurig, von ausgesprochen tabischem Charakter. Die Patellarreflexe und die Sensibilität sind jedoch normal, desgleichen bestehen keine Störungen der Blase und des Mastdarmes. Im weiteren Verlauf der Krankheit bestehen die Kopfschmerzen fort, die Temperatur bleibt stets normal, der Puls

wird immer langsamer, Patientin wird immer vergesslicher. Es tritt Erbrechen auf; P. wird unruhig, schreit laut auf, um sogleich wieder in ihren somnolenten Zustand zurückzusinken. Die Harnentleerung wird immer spärlicher, erfolgt öfters in 36 Stunden gar nicht; der Stuhl ist angehalten. Im Harn findet sich Eiweiss in geringer Menge, das Erbrechen dauert an, P. verschluckt sich oft. Convulsionen werden niemals beobachtet; es bestehen weder Sprachstörungen, noch sonstige Lähmungen und auch die Sehstörungen sind schliesslich vollständig behoben; dagegen klagt P., es rieche fortwährend so stark.

Am 4. III. 1892. Morgens: Puls 52; Temperatur 36.2; nach 2 Stunden erfolgt der Exitus.

Die Autopsie (Dr. Kranoldt) ergab folgendes: „Bei Eröffnung der Schädelhöhle findet sich eine Cyste ausserhalb der dura mater, welche die tabula interna usurirt hat. Die dura mater ist entsprechend dem sinus longitudinalis etwas verdickt und mit der Arachnoidea in dieser Richtung leicht, an Stelle des Durchgangs der Cyste derb verwachsen. Die Section der Brust- und Bauchhöhle ergiebt weder in Lunge, noch Leber, Milz und Nieren weitere Cysten. In einer Cyste, die ich behufs mikroskopischer Untersuchung entfernte, konnte ich weder Haken noch Scolices finden. Auch die Untersuchung der allerdings geringen Flüssigkeit ergab mir keinen Inhalt von Bernsteinsäure".

An dem dem pathologischen Institut zugesandten, vollständig erhaltenen Gehirn sind diffuse Entzündungserscheinungen der weichen Häute nicht zu beobachten. Die Arachnoidea ist glänzend, glatt und durchsichtig; die oberflächlichen Hirnvenen zeigen keine weisse Streifen. Die Configuration des Gehirns im Ganzen entspricht durchaus den normalen Verhältnissen. Bei näherer Betrachtung der Hirnoberfläche sieht man nun aber an zahlreichen Stellen durch die weichen Häute durchschimmernd und diese da und dort leicht emporbuckelnd Blasen mit weisslicher, ziemlich durchsichtiger Wand in die Rinde eingelagert. Diese Blasen liegen in entsprechend grossen Gruben der Rindensubstanz und lassen sich nach Einschneiden der Decken aus diesen Gruben leicht herausheben. Die Innenwand der dadurch frei gemachten Gruben ist von einer meist sehr dünnen, aber doch als solche deutlich kenntlichen, kapselähnlichen Bindegewebsschicht ausgekleidet. Die Grösse der oberflächlich sichtbaren Blasen schwankt von Kirschkern bis Kirschengrösse, ihre Zahl beträgt ungefähr 20.

Ausser diesen Blasen der Oberfläche sind nun aber bei der Palpation an einzelnen Stellen tiefer gelegene Blasen durchzufühlen, welche noch von einem dünnen Mantel der äussersten Rindenschichten überzogen sind. In der nächsten Umgebung aller dieser Blasen zeigen die weichen Häute makroskopisch keine deutliche exsudative oder chronische Entzündung. Auch ist die an die Blasenkapsel anstossende Hirnsubstanz in keiner Weise makroskopisch verändert, weder erweicht, noch abnorm pigmentirt. Die Bla-

sen sind in ganz regelloser Weise über die Hirnoberfläche vertheilt; meist stehen sie vereinzelt, nur an 3 Stellen sind sie gruppenartig aneinander gerückt:

Die erste Gruppe nimmt die vorderen Theile der rechten Occipitalwindungen ein, gerade da, wo dieselben an den Gyrus supramarginalis anstossen.

Die zweite Gruppe liegt im Bereiche der linken Centralwindungen, woselbst 3 Blasen ziemlich nahe bei einander sich befinden.

Eine dritte Gruppe von Blasen zeigt sich im Bezirke der zweiten und dritten linken Stirnwindung und zwar in den vorderen Regionen derselben. Die grösste dieser Blasen hat eine mehr plattgedrückte Gestalt und greift, wie der Durchschnitt lehrt, tief in die Marksubstanz hinein. Etwas nach oben von ihr liegt eine kirschkerngrosse Blase, ganz umschlossen von Hirnsubstanz.

Nach dem Aufschneiden des Hirns in der gewöhnlichen Weise mit dem Schrägschnitte durch die grossen Ganglien sieht man eine etwa taubeneigrosse Blase in die Spitze des linken Stirnlappens eingelagert, rings von einer mehrere mm. dicken Hirnsubstanzschale umgeben.

Eine zweite, etwa kirschengrosse Blase befindet sich in dem vordersten Theile des rechten Stirnlappens, aber weiter von der Oberfläche entfernt, als die der linken Seite, sodass sie mit ihrer hinteren Wand an die vordere Wand des Balkens heranreicht.

Weiter nach hinten bemerkt man in der Wand des linken Seitenventrikels, nahe bis zur Ependymschicht desselben nach unten heranreichend, eine vordere, etwa kirschengrosse, sowie eine hintere, etwa kirschkerngrosse Blase.

Desgleichen sitzt in der Marksubstanz beider Occipitalläppchen je eine etwa kirschkerngrosse Blase. Die Seitenventrikel sowohl, als auch der III Ventrikel sind durchaus nicht erweitert und beherbergen keine freien Blasen.

In den oberflächlichen Theilen des Oberwurmes, etwas nach der linken Seite hin verschoben und in die Hemisphärensubstanz übergreifend, liegt eine ebenfalls kirschkerngrosse Blase. Der IV. Ventrikel ist gleichfalls nicht erweitert und enthält keine Blasen; sein Boden zeigt vollständig die normale Zeichnung aller Theile.

In der rechten Kleinhirnhemisphäre, in der Mitte zwischen mittlerem und hinterem Drittel der oberen Fläche, sitzt eine über kirschengrosse Blase, welche ganz nahe bis an die Oberfläche heranreicht und durch die Häute durchschimmert.

An den basalen Theilen des Hirns sind keine Blasen zu bemerken; die Häute sind daselbst normal, ohne jedes Zeichen von Entzündung, die Gefässe dünnwandig und zart, die Nerven, speciell die beiden nervi und tractus optici von markweisser Farbe und regulärem Umfang.

Frontalschnitte durch die grossen Ganglien zeigen daselbst keine Blasen und keine direkten Veränderungen der Substanz.

Etwa in der Mitte des rechten lobus supramarginalis, subkortikal in der Marksubstanz liegen dicht bei einander schliesslich noch zwei annähernd kirschkerngrosse Blasen.

Wahrscheinlich würde man in der Marksubstanz zerstreut noch eine Anzahl weiterer Blasen haben auffinden können, wenn man nicht im Interesse der Schonung des Präparates von ferneren Schnitten hätte absehen müssen.

Die einzelnen Blasen haben eine verhältnissmässig dicke, derbe und feste Wand, die sich beim Einschneiden in der charakteristischen Weise nach aussen umrollt und bei der mikroskopischen Untersuchung deutlich eine lamelläre Schichtung erkennen lässt. Allerdings sind bei sorgfältigster Untersuchung des Inhaltes verschiedener frisch eröffneter Blasen weder Scolices noch Häkchen darin zu entdecken, sondern nur reichliche, feinkörnige Detritusmassen mit spärlichen Cholestearinkrystallen, Fettkugeln und geschichteten Kalkkonkrementen.

Die mikroskopische Untersuchung einiger zugleich mit der umgebenden Hirnsubstanz ausgeschnittenen Blasen ergiebt auf Schnittpräparaten nach Celloidin-Einbettung folgenden Befund:

Die Blasenwand zeigt auch hier die typische lamelläre Schichtung; von Brutkapseln, Häkchen und Scolices findet sich auch hier keine Spur, sondern es machen sich wiederum nur dieselben körnig-krümlichen Inhaltsmassen mit Cholestearinkrystallen etc. wie bei der frischen Untersuchung bemerklich. Die Blasenwand ist von der umgebenden Gehirnsubstanz durch eine neugebildete Gewebskapsel von etwa gleicher Dicke, wie die Echinokokkenmembran abgegrenzt, die, frei von Gefässen, in der äussersten Lage aus feinfibrillärem Bindegewebe besteht. Dieser Lage schliesst sich dann zunächst eine Fibroblastenlage an, auf welche eine Zone epithelioider, polymorpher Zellen als innerste Grenzschicht folgt, welche mehrfach mehr- bis vielkernige Protoplasmakörper, auch solche vom Aussehen Langhans'scher Riesenzellen mit wandständigen Kernen, einschliesst. Als besonders interessant ist der Befund solcher Riesenzellen im Lumen kleiner Gehirngefässe in nächster Nachbarschaft der äusseren Grenzzone der Kapsel zu erwähnen. Irgend welche Degenerationen der angrenzenden Gehirnsubstanz, Pigmentbildung etc. daselbst finden sich an keiner Stelle.

Von den beiden Arten der Blasenwürmer, die innerhalb der Schädelhöhle des Menschen vorkommen, Cysticercus cellulosae und Echinokokkus, ist letzterer der bei weitem seltenere. Ein anderer bemerkenswerther Unterschied ist der, dass, während Cysticerken im Gehirn mitunter — wenn auch selten — ohne alle Symptome bleiben können und dann zu den zufälligen Sectionsbefunden gehören, die Ansiedlung von Echinokokken im Gehirn

wegen der bedeutend mächtigeren Entwicklung ihrer Blasen wohl stets von schwereren Krankheitserscheinungen begleitet ist. Es sind dies vor Allem ein heftiger und hartnäckiger Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, epileptiforme Anfälle, Sinnes- und Geistesstörungen etc.

Der Lieblingssitz des Echinokokkus in der Schädelhöhle ist die Hirnsubstanz selbst, erst in zweiter Linie findet er sich auch in und auf den Hirnhäuten. Dagegen bevorzugt der Cysticerkus vor allem die Hirnhäute, nächstdem findet er sich in der Hirnrinde, nur selten in der Marksubstanz.

In den meisten Fällen von Echinokokkeninvasion des Gehirns resp. der Schädelhöhle ist die Invasion auf letztere allein beschränkt, nur in wenigen Fällen finden sich zugleich auch in anderen Organen Echinokokken.

Die häufigste Form, in welcher der Echinokokkus im Gehirn auftritt, ist entschieden die solitäre; schon bedeutend seltener finden sich 2 und mehr Parasiten neben einander vor; die eigentlich multiple Form mit 10 und mehr selbständigen Blasen ist jedenfalls die seltenste.

Von Interesse ist nun, dass zwischen der solitären und der multiplen Form sowohl in anatomischer als auch in klinischer Beziehung erhebliche Unterschiede bestehen:

In anatomischer Beziehung zunächst insofern, als die oft bis faustgrossen solitären Echinokokkenblasen meistens sowohl Scolices und Häkchen, als auch Tochterblasen in grosser Menge enthalten, während die kleineren, multipel vorkommenden Blasen fast stets Acephalocysten sind.

Es erklärt sich diese Thatsache wohl einfach aus dem Umstande, dass die Bildung der Scolices an der Innenfläche der Blasen erst nach mehreren (4-6) Monaten stattfindet (Leuckart). Je jünger der Echinokokkus ist, um so eher wird man daher nur einer mit klarer Flüssigkeit gefüllten Blase begegnen. Ein höheres Alter aber können gerade die multiplen Echinokokken im Gehirn schon deshalb nicht erreichen, weil ihr Träger infolge des bedeutenden, durch ihr Wachsthum verursachten intrakraniellen Druckes wohl stets früh zu Grunde gehen wird.

Daher findet man auch bei einer einzelnen Blase einen viel langsameren Krankheitsverlauf, der sich über mehrere (2-4) Jahre erstrecken kann.

Ein weiterer Unterschied zwischen der solitären und der multiplen Form betrifft die Krankheitssymptome: Bei keinem Falle von multiplem Gehirnechinokokkus sind nämlich andauernde periphere Lähmungen beobachtet worden, die dagegen fast in keinem Falle von grosser solitärer Blase zu fehlen pflegen.

Schliesslich ist noch ein letzter Unterschied zu erwähnen, der freilich von geringer praktischer Bedeutung ist, ich meine den bezüglich der Prognose, indem die wenigen Fälle von dauernder Heilung durch Perforation des Schädeldaches oder der Basis, — wie in der Natur der Sache liegt — ausschliesslich solitäre Cysten betreffen. (Die Fälle: 37, 63, 66 u. 75 unserer Casuistik).

In der mir zugänglichen Literatur konnte ich nur noch 6 weitere Fälle von eigentlich multipler Echinokokkenbildung im Gehirn finden, deren klinischer Verlauf und Sectionsbefund in kurzem angeführt werden soll.

1. Fall. (Calmeil) Davaine, Entozoaires 1877. p. 700.

Junger Infanterieoffizier; zuerst Geistes- und Gedächtnissschwäche, die schnell bis zum Stumpfsinn zunimmt. Alle Körperbewegungen sind schwerfällig und langsam; Harn und Stuhl gehen unfreiwillig ab; es stellt sich Schlafsucht ein; die Haut ist heiss, der Puls sehr frequent. Schliesslich Muskelzuckungen, Coma und Tod.

Zwischen den pedunc. cerebri, an den corp. mammillaria, dem chiasma nerv. optic., in den beiden fossae Sylvii, in den beiden Seitenventrikeln und zwischen den Hirnwindungen zerstreut finden sich zahlreiche kleinere, in den beiden Stirnlappen je eine grössere Echinokokkenblase.

2. Fall. (Léveillé) Davaine, p. 712.

Mann von 27 Jahren. Ständiger, an Heftigkeit zunehmender Kopfschmerz. Schneller Tod.

Zahlreiche Echinokokkenblasen in den weichen Hirnhäuten, in der Hirnrinde, im corpus callosum, im linken Mittellappen, im rechten thalamus opticus etc.

3. Fall. (Montaney) Davaine p. 712.

Idiotische und epileptische Frau; eine grosse Anzahl Echinokokkusblasen auf der Oberfläche und in der Substanz des Gross- und Kleinhirns. Zugleich ungefähr 20 Blasen im Rückenmark.

4. Fall. (Aran und Michéa) Davaine, p. 712.

23jähriger Mann. Kopfschmerzen, Schlafsucht, epileptische Anfälle, Stumpfsinn. Zuerst Amblyopie, später fast völlige Amaurose.

Zahlreiche Echinokokkusblasen in den verschiedensten Theilen des Grosshirns, die eine dem linken nervus opticus anliegend.

5. Fall. (Forget) Davaine p. 712.

Mann von 24 Jahren. Seit 6 Monaten Müdigkeit in den Gliedern, epileptische Anfälle und Kopfschmerz; Stumpfsinn, Sehschwäche, Pupillenweite, unsicherer Gang, unfreiwillige Harnentleerung, Diarrhöen. Keine Lähmungen oder Contrakturen der Glieder.

Die Oberfläche des pons Varoli, der obere Theil des Halsmarkes und die untere Fläche des Kleinhirns sind bedeckt mit zahlreichen Echinokokkusblasen von Hanfsamen- bis Haselnussgrösse. Die Blasen sind theils frei, theils haften sie der pia mater leicht an; die Hirnsubstanz zeigt keinerlei Degeneration.

6. Fall. (Laurand) Szczypiorski, Entozoaires de l'Encéphale, Thèse de Paris 1890.

Henri P. 18 Jahr alt. Seit einem Monat heftiger Kopfschmerz. Meningitische Reizerscheinungen, Erbrechen, Puls langsam und unregelmässig,

desgleichen Verlangsamung der Athmung. Delirien und Tod im Coma ohne Convulsionen.

Bei der Autopsie findet sich kein Zeichen von Meningitis. Auf der Oberfläche der rechten Grosshirnhemisphäre sitzt eine eigrosse Echinokokkusblase; desgleichen im rechten Seitenventrikel drei kleine nussgrosse Blasen; ausserdem noch eine grössere Blase im Occipitallappen, eine kleinere auf der Dura mater in der Schläfengegend derselben Seite.

Diesen 6 Fällen von multiplem Echinokokkus des Gehirns reiht sich nun, was die grosse Zahl und diffuse Lokalisation der Blasen in den verschiedensten Theilen des Gehirns, den verhältnissmässig schnellen Verlauf, sowie vor allem die Krankheitssymptome anbelangt, unser Fall vollkommen an.

Diese Symptome sind mit Ausnahme des Fall 4., wo die Amaurose durch den Druck auf die nerv. optic. ihre Erklärung findet, in allen Fällen mehr allgemeiner Natur, hervorgerufen durch Druck und Reizung des Gehirns im Ganzen.

Als einzige Heerderscheinung dürfte in unserem Falle der schwankende Gang und das Schwindelgefühl aufzufassen sein, verursacht durch die Lokalisation der Blasen im Kleinhirn. Dagegen kann die Anfangs bestehende Amaurose durch die Ansiedlung der Parasiten in den Occipitallappen nicht erklärt werden, weil die Sehstörungen bald wieder vollständig verschwunden sind.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Baumgarten, spreche ich hiermit für Ueberlassung des Materials und für gütige Unterstützung bei der Untersuchung und Bearbeitung des Falles meinen verbindlichsten Dank aus.

In der zugänglichen Litteratur konnten noch folgende Fälle von Echinokokkus des Gehirns resp. der Schädelhöhle überhaupt festgestellt werden:

7) (Milcent); Davaine, Entozoaires, Paris 1877. p. 706.
8) (Blache); ebendaselbst; p. 707.
9) (Morrah); ebend. p. 707.
10) (Abercrombie); ebend. p. 707.
11) (Guérard); ebend. p. 707.
12) (Réer); ebend. p. 707.
13) (Dr. Duffin); ebend. p. 707.
14) (Barth); ebend. p. 708.
15) (Faton); ebend. p. 705.
16) (Charcot und Davaine); ebend. p. 704.
17) (Martinet); ebend. p. 708.
18) (Carrère); ebend. p. 708.
19) (Bequerel und Ségnie); ebend. p. 708.
20) (Sturton); ebend. p. 709.
21) (Russel u. Quirke); ebend. p. 709.
22) (Bristowe); ebend. p. 710.
23) (Ferral); ebend. p. 710.
24) (Leroux); ebend. p. 710.
25) (Blin); ebend. p. 710.
26) (Zeder); ebend. p. 697.
27) (Rendtorff); ebend. p. 710.
28) (Réer); ebend. p. 701.
29) (Headington); ebend. p. 711.

30) (Gazeaux); ebend. p. 711.
31) (Kober); ebend. p. 711.
32) (Tonnelé); ebend. p. 711.
33) (Chomel); ebend. p. 712.
34) (Dupuytren, Rostan, Gendrin, Choisy); ebend. p. 713.
35) (Lagout); ebend. p. 713.
36) (Gregory); ebend. p. 713.
37) (Moulinié); ebend. p. 702.
38) (Guesnard); ebend. p. 588.
39) (Soemmering); ebend. p. 714.
40) (Guesnard); ebend. p. 714.
41) (Esquirol); ebend. p. 714.
42) (Abercrombie u. Beilby); Steffen, in Gerhard's Handbuch., Tübing. 1880. p. 664.
43) (Risdon Bennet); ebend. p. 665.
44) (Whittel); ebend. p. 666.
45) (Kotsonopulos); ebend. p. 666.
46) (Davaine); ebend. p. 667.
47) (Mauthner); ebend. p. 667.
48) (L. M. Politzer); ebend. p. 667.
49) (Roger); ebend. p. 668.
50) (Letulle); Szczypiorski, Entozoaires de l'Encéph. Thesè de Paris 1890. p. 55.
51) (Bazzani); ebend. p. 56.
52) (Vulpian); ebend. p. 57.
53) (aus Livois, thesè de Paris) ebend. p. 59.
54) (Renden); ebend. p. 58.
55) (Rabot); ebend. p. 60.
56) (Armand Fleury); ebend. p. 61.
57) (Widal); ebend. p. 62.
58) (Aus d. Archiv. des Asyl St. Dizier); ebend. p. 63.
59) (Desnos); ebend. p. 64.
60) (Mignot); ebend. p. 65.
61) (Galliard); ebend. p. 66.
62) (Sawyer); ebend. p. 67.
63) (Bucquoy); Odile, thesè de Paris: 1883. p. 35.
64) Friedrich, De Echinoc. cerebri. Dissert. Halle 1866.
65) Marcks, Echinok. im Gehirn. Diss. Halle 1872.
66) Westphal, Berliner klin. Wochenschr. 1873. No. 18.
67) Fricke, 2 Fälle von Echinokokkus intrakranialis. Dissert. Berl. 1880.
68) (Bettelheim); Vierteljahrsschr. f. Psychiatrie II. 1. 78.
69) (Brec); Lancet I. 1838. Nr. 2.
70) (Budd); Transact. of the path. soc. 1873. XXIV.
71) (Ferrus); Mém. de l'acad. méd. IV. 1835.
72) (Fischer); Hufel-Journ. 1841. t. VII.
73) (Gaudineau); Revue méd. Juli 1875.
74) (Grade); Prager Vierteljahrsschr. XXVI. Ergänz.blatt, p. 22.
75) (Holscher); Schmidt's Jahrb. 3 Suppl.-B. p. 165.
76) (Jates); Med. Times and Gaz. 1870. August.
77) (Lange); Günsburg, Zeitschr. f. klin. Medicin II. Breslau 1851.
78) (Lange); ebend.
79) (Lange); ebend.
80) (Lancisius); De subit. morte. 1709. p. 50.
81) (Morgan). Manch. med. and surg. Rep. I. 1870.
82) Schmidt's Jahrb. 1862. p. 200.
83) (Piazza). Gaz. clin. di Palermo 1871. p. 302.
84) (Rodust); Zeitschr. f. rat. Med. III Reihe, Bd. 15. p. 283.
85) (Rugg); Brit. med. journ. 1874.
86) (Léguin); Rust's Magazin Bd. 57. Heft 2 u. 3. 1841.

87) (Visconti); Ann. univ. di med. 1864. p. 84.
88) (Wilson); Lancet 1848. August.
89) (With); Küchenmeister, helm. Not. p. 461.
90) (Wurfbain); Ephem. nat. cur IX. p. 429.
91) (Goldenberg); Petersb. Med. Wochenschr. 1892.
NB. Die Fälle 69-90 sind „Neisser's: „Die Echinokokkenkrankheit", Berlin 1877, entlehnt.

Ein Fall von Sarkom der Nierenkapsel.

Von

Dr. med. Max Fausel

aus Tübingen.

Mit 1 Steindrucktafel.

Unter den primär von der Niere ausgehenden, im Ganzen ja nicht allzu häufigen Geschwülsten nimmt die Mehrzahl ihren Ursprung von der Niere selbst, bezw., nach Grawitz, von in dieselbe eingeschlossenen accessorischen Nebenniereninseln. Erheblich seltener sind die von den Nierenkapseln ausgehenden, die Niere nur einhüllenden oder secundär mit ihr verwachsenden Tumoren. So sicher diese anatomisch von den ersteren zu unterscheiden sind, und so wichtig es im Hinblick auf die Indicationen der Nephrotomie bezw. Nephrectomie wäre, schon klinisch diesen Unterschied zu constatiren, so ist dies doch zur Zeit nicht möglich, vielmehr können regelmässig die der Nierengegend angehörenden Geschwülste nur als „Nierentumoren" diagnosticirt werden. Einen Grund hierfür bietet zweifellos u. a. die verhältnissmässig geringe Zahl der in der Literatur beschriebenen Nierenkapselgeschwülste, und es dürfte sich deshalb die Mittheilung eines solchen Falles wohl verlohnen, auch wenn sich nicht unmittelbar differentialdiagnostische Hinweise dabei ergeben.

Ihrem Ausgangsgewebe entsprechend sind die Nierenkapseltumoren immer Bindesubstanzgeschwülste, und die malignen unter ihnen, die natürlich die ganz besondere Aufmerksamkeit des Arztes und ein möglichst frühzeitiges Eingreifen des Chirurgen erfordern, demnach Sarkome. Glücklicherweise nehmen diese in der ganzen Casuistik doch nur eine untergeordnete Stelle ein gegenüber den übrigen Nierenkapselgeschwülsten, die man, obschon auch sie häufig genug wegen ihrer Grösse und davon abhängiger Beschwerden die Operation indicirt erscheinen lassen, doch immerhin als gutartige zu bezeichnen hat.

Unter 22 von Heyder[1] aufgeführten Fällen von Nierenkapseltumoren sind 15 als gutartige, 7 als sarkomatöse bezeichnet. Von den ersteren sind 4 reine Lipome, 4 Myxolipome, 2 reine Fibrome, 4 Fibro-Lipome, 1 Fibro-Myxo-Lipom*.

Die Kapseltumoren können ihren Ursprung nehmen von der Fettkapsel oder von der fibrösen Kapsel; von diesem Gesichtspunkte betrachtet, gehören

*) Weitere 5 Lipome sind z. B. von Hollen[2] aus dem Greifswalder pathologischen Institut beschrieben worden.

Tafel VII

Dr. M. Fausel: Sarkom der Nierenkapsel.

von den eben erwähnten 27 Fällen 19 der Capsula adiposa, 8 der C. fibrosa an. Von der ersteren entspringen im Wesentlichen die Lipome und ihre Mischgeschwülste, von der letzteren die Fibrome und Sarkome.

Näher auf eine Besprechung aller der veröffentlichten Fälle einzugehen, kann, da dies schon von Heyder ausführlich gethan worden ist, hier für überflüssig gelten. Nur den wenigen Fällen von Sarkomen soll, im Anschluss an den von mir neu zu beschreibenden Fall, eine kurze Betrachtung gewidmet werden. Ich will gleich hinzufügen, dass mir in der neueren Literatur seit Heyder (bis 1894) keine ähnlichen Fälle mehr zur Kenntniss gekommen sind.

Den ersten sicheren Fall von Sarkom der Nierenkapsel beobachtete Lossen[4] 1879. Dasselbe war an einer Stelle des convexen Randes einer wahrscheinlich vorher schon wandernden Niere entstanden, griff nicht auf die Nierensubstanz über, hatte aber eine Kapsel, welche sich als unmittelbare Fortsetzung der Nierenkapsel darstellte. Die Geschwulst war im Verlauf eines Jahres bis auf mehr als Kindskopfgrösse gewachsen, hatte aber keine Metastasen gemacht; die Patientin wurde durch die Exstirpation desselben (sammt der Niere) dauernd geheilt.

Was die Beschaffenheit des Tumors betrifft, so „zeichnete sich die Geschwulst auf der Schnittfläche sehr deutlich und scharf von der gesunden Niere ab. Eine dem convexen Nierenrande annähernd parallel, nur etwas flacher verlaufende Linie trennte beide Gewebe, die an Structur, Consistenz und Farbe auf den ersten Blick zu unterscheiden waren. Gegen das streifige, derbe Gewebe der Niere mit seiner fleischrothen Farbe stach die markige, weiche, auf der Schnittfläche vorquellende, gelbrothe Geschwulstmasse auffallend ab. Zahlreiche linsen- bis haselnussgrosse Blutextravasate geben ihr ein förmlich marmorirtes Aussehen."

„Die mikroskopische Untersuchung des in Alkohol gehärteten Präparates ergab einen scheinbar alveolären Bau des Tumors. In kleineren und grösseren Haufen sieht man grosse Rundzellen zusammen liegen, getrennt durch feine Bälkchen, die in vielfältiger Kreuzung, Verästelung und Durchflechtung das Gesichtsfeld durchziehen. Bei genauerem Zusehen bestehen diese Bälkchen fast nur aus Capillaren, erkennbar an den länglichen, wandständigen, stark lichtbrechenden Kernen; nur spärliche Bindegewebsfasern begleiten dieselben. Hie und da sieht man die Längs- und Querschnitte grösserer Gefässe. Ein eigentliches bindegewebiges Stroma ist nirgends zu finden. Das mikroskopische Bild ist das charakteristische des Angiosarkoms".

In dem Grenzdistrict zwischen Nieren- und Tumorgewebe fand sich eine mehr weniger dicke Faserschicht, welche vereinzelte Sarkomnester enthielt, die Niere aber von der Geschwulst scharf trennte. Die angrenzende Nierenrinde „zeigte an einzelnen Stellen wohl etwas atrophische Glomeruli und Harnkanälchen, hatte aber von ihrer ursprünglichen Breite nichts eingebüsst".

Ebenfalls in das Jahr 1879 fällt eine einschlägige Beobachtung von Bardenheuer. Nach dem in Siegrist's[5] Dissertation enthaltenen Referat (die Originalmittheilung war mir leider nicht zugänglich), handelte es sich um ein hühnereigrosses Spindelzellensarkom bei einer 22jährigen Patientin, das auf der Vorderfläche der Niere in der Kapsel sass. Die klinischen Erscheinungen bestanden in Anschwellung und anfallsweise auftretender heftiger Schmerzhaftigkeit der Nierengegend; die Operation förderte einen grossen Abscess zu Tage, in dessen oberem Theil die Niere lag. Die Genese dieses Abscesses konnte nicht aufgeklärt werden.

Weiterhin beschreibt Witzel[7] einen bei Trendelenburg 1882 beobachteten Fall, den Heyder unter den Nierenkapseltumoren aufführt, ein retroperitoneales Spindelzellensarkom von 5 Pfd. Gewicht. Nach der von Witzel gegebenen Beschreibung ist indessen der Ausgang der Geschwulst von der Nierenkapsel sehr zweifelhaft, und mit mehr Wahrscheinlichkeit im Zellgewebe in der Gegend des Pankreasschwanzes zu suchen.

Thornton* operirte 1882 ein 11 Pfund schweres, seit 6 Jahren bestehendes Sarkom der Nierenkapsel bei einer 53jähr. Frau; die Niere war gesund. Heyder äussert bei Besprechung dieses Falles wegen der langen Dauer desselben die Meinung, dass es sich wahrscheinlich um ein sarkomatös entartetes Fibrom gehandelt haben werde.

Es folgt ein von Wagner[6] beschriebener, von Tillmanns** beobachteter Fall von Sarkom der Nierenkapsel bei einem dreijährigen Mädchen. Die Geschwulst war im Januar 1885 bemerkt worden, und wuchs rasch zu erheblicher Grösse heran. Die Laparotomie im September liess sie als inoperabel erscheinen. Im Februar 1886 plötzlicher Tod des Kindes, nachdem der schnell wachsende Tumor fast die ganze Bauchhöhle ausgefüllt hatte. An der Leiche fand sich ein enormes caput medusae, venöse Stauung in den Bauchorganen. Die rechte Niere war eingehüllt in einen kolossalen Tumor, der aus wallnuss- bis apfelgrossen Knollen bestand, die nur auf kleine Strecken organisch unter einander zusammenhingen, sonst nur miteinander, der Bauchwand, der Leber, den Darmschlingen und der rechten Niere verklebt waren. An einer Zehnpfennigstück grossen Stelle der letzteren war allerdings nur eine Trennung mit dem Messer möglich. „Die Länge des Tumors beträgt 29, die Breite 27, die Dicke 17 cm. Metastasen sind nicht zu finden. Die Knollen sind zum Theil verkäst, zum Theil zeigen sie ein blassrothes festes Gewebe, in welchem bis kirschengrosse Cysten liegen. Vereinzelt sieht man

*) Citirt nach Siegrist. Die dortselbst sich findende Angabe der Stelle der Originalpublication (Lancet 1883 I) muss auf einem Irrthum beruhen; in dem betr. Band der Lancet findet sich die Mittheilung über drei Fälle von Nephrectomie von Thornton, aber der hierher gehörige ist nicht darunter.

**) Für diesen Fall ist bei Siegrist und nach ihm bei Heyder fälschlich Thiersch als Beobachter angegeben.

Pigmentablagerung, jedenfalls von alten Blutungen herrührend". „Es handelte sich in diesem Falle also um ein grosses Sarkom, welches von der Nierenkapsel ausgehend, die Substanz der Niere fast ganz unberührt gelassen hatte".

Heyder selbst beschreibt einen Fall von Fibrosarkom der Nierenkapsel, der von Sänger operirt wurde und in Heilung ausging. Bei einer 37jährigen Frau war innerhalb weniger Monate eine grosse Geschwulst im Bauch entstanden, welche, wie die Operation und die Untersuchung des herausgenommenen Präparates ergab, von der fibrösen Kapsel ausging und an einer Stelle mit der Niere verwachsen war. Sie wog 15 Pfund, war von elastischem Gefüge und hatte auf Durchschnitten überall eine gleichmässig derbe Beschaffenheit. Die Niere liess keine Gewebsveränderung erkennen, abgesehen davon, dass die Rindensubstanz nach der Kapsel hin etwas dichter und von vielen, zum Theil weiten Gefässen durchzogen war.

Das Gewebe der Geschwulst bestand aus Bindegewebszellen in dichter Anordnung, hier und da in welligen Zügen verlaufend; an anderen Stellen aus unregelmässig gelagerten langgestreckten Spindelzellen.

Die Patientin befand sich $^1/_2$ Jahr nach der Operation in völliger Gesundheit.

Endlich ist noch ein von Waldeyer* gelegentlich einer Section gefundenes Liposarkom der Nierenkapsel von 63 Pfund Gewicht, das Metastasen in Lunge und Leber gemacht hatte, zu verzeichnen, sowie ein von Kapuscinski[3] beschriebenes retroperitoneales Rundzellensarkom aus der Sammlung des Berliner pathologischen Instituts, welches mit der Nierenkapsel Adhärenzen hatte. Ob es von ihr ausging, geht aus der Beschreibung nicht hervor, es hatte anscheinend seine Hauptausdehnung höher oben im retroperitonealen Zellgewebe. Metastasen waren dabei in der Lunge vorhanden.

Ich füge nunmehr die Beschreibung eines weiteren hierher gehörigen Falles an, welcher am 1. August 1892 im Tübinger pathologischen Institut zur Section kam, und mir von Herrn Prof. Dr. P. Baumgarten gütigst zur Veröffentlichung überlassen wurde.

Es handelte sich um eine 36jährige Frau, Laura G., Fabrikantenfrau aus Göppingen, welche seit ungefähr 5 Monaten vor dem Tode an einer rasch zunehmenden Anschwellung des Bauches und schnellem Kräfteverfall gelitten hatte. Sie war am 26. Juli 1892 in die hiesige medicinische Klinik aufgenommen worden und starb am 1. August 1892 unter den Erscheinungen der acuten Peritonitis. Klinischerseits war die Diagnose auf Carcinom der linken Niere gestellt worden.

---

*) Citirt nach Heyder, welcher leider nicht angiebt, wo die Mittheilung von Waldeyer veröffentlicht ist.

Die Section wurde am gleichen Tage, 1. August 1892, von Herrn Assistenzarzt Dr. Roloff ausgeführt und ergab folgende Resultate:

Ziemlich grosse, schlank gebaute, weibliche Leiche von blasser Hautfarbe, spärlichen Todtenflecken, stark aufgetriebenem Abdomen, an dessen Seite sich eine Excoriation findet. Kein Anasarka.

In der Bauchhöhle befindet sich ein trübes, chokoladefarbenes Exsudat in einer Menge von ca. 4 Liter, dasselbe hat im Raum des kleinen Beckens einen deutlich hämorrhagischen Charakter. Der Darm ist stark aufgetrieben, zeigt streifige Injectionen der Serosa, letztere ist diffus getrübt, mit zarten fibrinösen Auflagerungen bedeckt; im Peritoneum parietale, stellenweise innerhalb der fibrinösen Auflagerungen, sind feine, flache, unregelmässig contourirte, grauweissliche Knötchen erkennbar. Im Douglas'schen Raum findet sich eine reichlichere Auflagerung theils lockerer theils festhaftender gelbgefärbter, vielfach von älteren und frischeren Blutergüssen durchsetzter Auflagerungen, ähnliche auch in geringer Menge auf der Serosa zwischen Blase und Uterus. Im Gebiete dieser Auflagerungen sind zahlreiche, gefässhaltige bindegewebige Stränge, welche von der Serosa in die Auflagerungen hineinziehen, zu erkennen. An der hinteren Fläche des Uterus findet man einen subserösen, wallnussgrossen, derben, der Schnittfläche nach als Fibromyom anzusprechenden Tumor.

Der Nabel erscheint etwas prominent, man kann ihn von der Bauchhöhle aus mit dem Finger etwas nach aussen vorstülpen, doch ist ein eigentlicher Bruchsack nicht vorhanden. Im Peritoneum entsprechend dem Nabel sitzt eine erbsengrosse Cyste mit klarem Inhalt.

Die Milz ist klein, blutarm, sonst ohne erkennbare Anomalien.

Bei Präparation der linken Niere und des linken Ureters findet sich am untern Pole der Niere ein ziemlich fester Tumor, ferner sind die retroperitonealen Lymphdrüsen an der Wirbelsäule und entlang dem Psoas beiderseits stark geschwellt. Es wird zunächst der Darm herausgenommen, an welchem, wie auch am Magen, ausser der erwähnten diffusen Peritonitis nichts Abnormes zu constatiren ist.

Nachdem beide Nieren sammt den Ureteren und den retroperitonealen Lymphdrüsenpacketen im Zusammenhange mit den Beckenorganen herausgenommen sind, wird ein Schnitt durch die linke Niere gelegt, der die Niere und den ihr aufsitzenden Tumor halbirt (siehe Tafel VII). Der Tumor ist fast faustgross*) und sitzt der Niere haubenartig auf, etwa deren unteres Drittel umschliessend. Die Capsula fibrosa der Niere, die sich leicht abziehen lässt, trennt die letztere vom Tumor, nur an einer circumscripten Stelle ist sie durchbrochen und greift daselbst der Tumor auf die Nierenrinde über. Die Capsula adiposa zieht über Niere und Tumor hin, so dass

*) Die Abbildung Tafel VII ist gegenüber der Originalzeichnung, welche die natürlichen Grössenverhältnisse wiedergab, um die Hälfte verkleinert.

der letztere zwischen den beiden Kapseln eingeschlossen erscheint. Die Schnittfläche des Tumors ist im allgemeinen markig, weisslich, lässt nur geringfügigen Saft abstreichen, hier und da sieht man in das weissliche Gewebe trübe, offenbar nekrotische Heerde eingesprengt, stellenweise hat der Tumor, anscheinend in Folge reichlicher Entwicklung kleiner Gefässe, ein röthliches Aussehen.

Nebennieren von normaler Zeichnung und Grösse.

Rechterseits zeigt sich eine mässig starke Erweiterung des Nierenbeckens. Substanz beider Nieren von röthlich grauer Farbe und deutlicher Zeichnung.

Die Leber ist von entsprechender Grösse und deutlicher Zeichnung, zeigt etwas intensive Braunfärbung der centralen Theile der Acini; im rechten Lappen ein wallnussgrosses Angiom, hier und da in die Substanz eingesprengt kleine graugelbliche bis grauröthliche Heerdchen. Nach Durchtrennung des Zwerchfells werden die Brustorgane von der Bauchhöhle aus herausgenommen*).

Das Herz ist klein, von normaler Gestalt, ohne abnorme Befunde.

Die Pleura der linken Lunge zeigt sich diffus bedeckt mit einem fibrinös-eitrigen Belage, ferner erkennt man vielfach kleine bis linsengrosse derbe grauweissliche Knötchen im Parenchym. Auffallend ist das Vorhandensein massenhafter bis erbsengrosser Lufträume innerhalb des Parenchyms. Die Schnittfläche ist ziemlich glatt, das Parenchym sehr derb, von röthlicher Farbe, giebt unter Fingerdruck nicht nach. Die Bronchialschleimhaut ist mit einer geringen Menge schleimigen Secrets bedeckt. Die rechte Lunge ist frei von diffuser Pleuritis, im übrigen verhält sie sich wie links.

Im Uterus findet sich an der Cervix eine Narbe und eine erbsengrosse Cyste mit klarem Inhalte. Tuben und Ovarien in normaler Lage, das rechte Ovarium enthält 2 kleine Cysten mit bräunlichem flüssigem Inhalt.

Die retroperitonealen Lymphdrüsenpackete zeigen sich auf dem Durchschnitte von gelblicher, bröckliger lockerer Beschaffenheit und sind vielfach hämorrhagisch erweicht.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden in Alkohol und in Müllerscher Flüssigkeit fixirte Stückchen des Haupttumors und der Metastasen in den Lungen und den retroperitonealen Lymphdrüsen benutzt, mit Celloidin geschnitten und mit Pikrocarmin nach Neumann, bezw. mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Der so am Haupttumor erhobene Befund ist folgender. Grossentheils besteht die Geschwulst fast nur aus Spindelzellen, zu mehr weniger breiten Zügen angeordnet, die sich nach allen Richtungen durchkreuzen, und enthält spärliche Gefässe, zeigt also den Bau eines gewöhnlichen fasciculären

*) Die Section musste aus äusseren Gründen auf die Eröffnung der Bauchhöhle beschränkt werden.

Spindelzellsarkoms. Stellenweise aber finden sich, entsprechend dem schon bei der makroskopischen Betrachtung geäusserten Eindruck, mit Blut gefüllte Räume in grosser Reichhaltigkeit in dem zelligen Stroma, vielfach in einer Menge und Weite, dass man bei Einstellung gewisser Gesichtsfelder ein Angiom vor sich zu haben glauben könnte. Diese Bluträume entbehren der complicirten Gefässwandstructur; ihr Lumen wird nach innen begrenzt durch ein zartes Endothelhäutchen, dessen spärliche Kerne schwach gewölbt prominiren, und nach aussen schliesst sich unmittelbar das spindelzellige Zwischengewebe daran an. Die Elemente des letzteren haben in diesem angiomähnlichen Gebiete eine weniger deutlich fasciculäre Anordnung, sie durchkreuzen sich im Ganzen einzeln und regellos. Die unmittelbar an die Bluträume angrenzenden Lagen haben aber vielfach eine charakteristische Anordnung diesen gegenüber, indem sie stellenweise in radiärer Stellung von der Gefässwand ausstrahlen; anderwärts zeigen sie sich wieder im Gegensatz mit ihrer Längsrichtung parallel der Peripherie des Gefässquerschnitts gestellt. Es erweckt dieses Verhalten durchaus den Eindruck einer innigen Beziehung zwischen den Gefässwänden und den Geschwulstzellen.

Eine im Wesentlichen ganz gleiche Beschaffenheit wie der Nierenkapseltumor zeigen auch die Metastasen in den Lymphdrüsen und in der Lunge. In letzterer tritt die Sarkomentwicklung in zweierlei Weise auf. Einmal finden sich grössere Complexe (makroskopisch als Knötchen erkennbar), welche aus compacter Geschwulstmasse, theils nur spindelzelligen, theils auch angiomähnlichen Charakters bestehen, und innerhalb deren nur noch hie und da ganz geringfügige Reste der luftführenden Räume des Lungengewebes übrig sind. In diesen finden sich ausserordentlich reichlich Massen scholligen gelbbraunen Pigments, vielfach in grosse, den „Herzfehlerzellen" analoge Zellen eingebettet, welches mit Schwefelammonium schwarz wird (Haemosiderin, Neumann). Ausser dieser circumscripten Sarkom-Entwicklung zeigt nun das Lungengewebe noch eine mehr diffuse, indem in ausgedehnter Weise eine mehr weniger gleichmässige Durchsetzung der Alveolarsepten mit Spindelzellzügen, wodurch sie auf das Mehrfache verbreitert werden, vorhanden ist. Auf diese Veränderung ist jedenfalls die im Sectionsprotokoll bemerkte auffallende Derbheit und Resistenz des Lungengewebes zu beziehen. Wenigstens sind in den untersuchten Stellen keine Anzeichen einer Bildung von Bindegewebsfasern in den Septen, also von einer chronisch interstitiellen Entzündung, welche das Gleiche hätte bewirken können, zu bemerken; es finden sich immer nur dieselben, lediglich aus gleichmässigen Spindelzellen zusammengesetzten Bündel, in einer durchschnittlichen Breite von ca. 6-8 Spindelzellen.

Nach ihrer Zusammensetzung aus spindelzelligem und angiomartigem Gewebe kann die Geschwulst als ein Angiosarkom bezeichnet werden. Dieser Name soll dabei nur im Sinne der gewöhnlichen für Mischgeschwülste

üblichen Bezeichnungsweise gemeint sein, d. h. es handelt sich um eine aus Angiom- und Sarkomgewebe combinirte Geschwulst; mit dem in den Lehrbüchern hie und da unter Angiosarkom speciell verstandenen Angiosarcoma plexiforme Waldèyer's stimmt dieselbe nicht überein. Was ihr Ursprungsgewebe betrifft, so ist dieses mit Wahrscheinlichkeit in Zellen der Wandung kleiner Gefässe zu suchen. Es spricht dafür sowohl das Verhalten der Geschwulstzellen zu den neugebildeten Gefässen im Haupttumor, als auch ganz besonders die Beobachtung, dass in den Metastasen nicht nur eine Neubildung von Zellen stattgefunden hat, sondern auch eine solche von Gefässen, in der gleichen innigen anatomischen Beziehung zu den Geschwulstzellen, und in einer Reichlichkeit, welche das Maass des zur Ernährung der Metastasen Nöthigen weit überschreitet. Offenbar waren die metastatisch verschleppten Geschwulstzellen solche, welche mit der Fähigkeit sowohl indifferente Sarkomspindelzellen, als auch Gefässwandendothelien zu bilden, begabt waren, stammten also wahrscheinlich von endothelialen Bestandtheilen der Wandung kleiner Gefässe ab. Hierin dürfte ein weiterer Grund zu der Berechtigung, den Tumor als Angiosarkom zu bezeichnen, liegen.

Zur Uebersicht der sämmtlichen in Vorstehendem erwähnten 9 Fälle von Sarkom der Nierenkapsel wird am zweckmässigsten folgende kleine Tabelle dienen, bei deren Aufstellung hauptsächlich auf die anatomischen bezw. allgemein-pathologischen Verhältnisse Betracht genommen ist.

Beobachter	Alter u. Geschl. d. Pat.	Beobachtete Entwicklungsdauer d. Geschwulst	Grösse bezw. Gewicht d. Geschwulst	Art der Befunderhebung.	Ausgang	Metastasen	Art des Sarkoms.
Lossen	W. 37 J.	1 Jahr	Kindskopfgross	Operation	Heilung	Offenbar keine	Angiosarkom
Bardenheuer	W. 22 J.	?	Hühnereigross	Operation	Tod an Sepsis	?	Spindelzellsarkom
Witzel (Trendelenburg)	W. 44 J.	ca. 1 Jahr	5 Pfund.	Operation	Tod bald danach	Keine Section gemacht	Spindelzellsarkom
Thornton	W. 53 J.	6 Jahre	11 Pfund.	Operation	Heilung	Offenbar keine	Fibrosarkom
Wagner (Tillmanns)	W. 3 J.	11 Monate	29-27-17 cm.	Section	—	Nicht angegeben	Keine mikroskopische Beschreibung gegeben.
Heyder (Sänger)	W. 37 J.	einige Monate	15 Pfund.	Operation	Heilung	Offenbar keine	Fibrosarkom
Waldeyer	W. 30 J.	?	63 Pfund.	Section	—	In Lunge u. Leber	Liposarkom
Kapuscinski	M. Alter?	?	„sehr gross“	Section	—	Keine	Rundzellensarkom
Eigener Fall	W. 36 J.	ca. 5 Monate	fast faustgross	Section	—	In Lunge u. Lymphdrüsen	Angiosarkom

Von diesen Fällen ging der Waldeyer'sche wohl sicher von der Fettkapsel der Niere aus, während diejenigen von Witzel und von Kapuscinski hinsichtlich ihrer Entstehung aus den Nierenkapseln überhaupt als zweifelhaft betrachtet werden müssen; sie entstanden wahrscheinlich entfernt davon und traten erst secundär mit ihr in Verbindung. Im Falle Wagner's ist es unsicher, ob überhaupt ein Sarkom vorlag, da eine mikroskopische Untersuchung der Publication nicht beigefügt ist.

Auffallenderweise betreffen fast sämmtliche Fälle, die sicheren Fälle sämmtlich, weibliche Personen. Das bevorzugte Lebensalter ist das mittlere, doch ist auch das frühe und das höhere nicht frei.

Die Entwicklung der Tumoren muss im Ganzen eine ziemlich rasche genannt werden; sie brauchten zwar immer wenigstens einige Monate vom Auftreten der ersten Symptome, bis sie zum Tode führten oder die Operation eintreten musste, erreichten dafür zum Theil eine recht respektable Grösse. Bei dem enormen Gewicht des Waldeyer'schen Tumors wird wohl freilich der grösste Theil auf die betheiligte Lipom-Bildung geschoben werden müssen, da wohl Lipome, aber nicht Sarkome in solchen Dimensionen sonst zur Beobachtung kommen.

Die Symptome waren in den meisten Fällen der Grössenentwicklung des Tumors entsprechend; nur bei dem letzten (meinem) Falle muss hervorgehoben werden, dass disseminirte Geschwulstknötcheneruptionen auf dem Peritoneum und der Pleura offenbar den Anlass zu einer proliferirenden hämorrhagischen Peritonitis und Pleuritis gegeben haben. Dies kommt ja bei ähnlicher Geschwulstinfection der serösen Häute nicht zu selten vor, findet sich sonst in dieser Gestalt auch bei der tuberkulösen Entzündung dieser Häute. Eine Betheiligung von Bacterien hierbei anzunehmen, ist wohl kaum nöthig, doch dürfte die bacteriologische Untersuchung in solchen Fällen von Interesse sein.

Hinsichtlich des Symptomencomplexes scheint mir der Bardenheuersche Fall eine besondere Betrachtung zu verdienen. Hier war, wie mir aus dem von Siegrist gegebenen Referat hervorzugehen scheint, der kleine Tumor wohl nur ein zufälliger Nebenbefund, und die Erscheinungen durch den grossen, hinsichtlich seiner Entstehung nicht aufgeklärten paranephritischen Abscess hervorgerufen.

Zur Metastasenbildung scheinen die Nierenkapselsarkome keine gerade sehr grosse Neigung zu haben, wie wenigstens die Fälle, in denen schon grosse und ziemlich lange bestehende Sarkome mit glücklichem Erfolg operirt wurden, andeuten. In dieser Hinsicht ist der von mir beschriebene Tumor, der, obwohl erst seit ca. 5 Monaten bemerkt und nur fast faustgross geworden, doch schon den ganzen Organismus mit zahlreichen und anscheinend stark entzündungserregend wirkenden Metastasen überschwemmt hatte, durch eine auffallende Malignität ausgezeichnet. In seiner Eigen-

art als Angiosarkom kann dies wohl nicht begründet sein, da ja der gleich structurirte Tumor Lossen's weit grösser und älter war, ohne Metastasen zu bewirken. Die relative Gutartigkeit der beiden beobachteten Fibrosarkome stimmt freilich mit der allgemeinen Erfahrung, dass diese Art von Sarkomen weniger rasch zu wachsen und weniger zur Metastasirung zu neigen pflegt, als die rein zelligen Formen.

Erklärung der Abbildung Tafel VII.

Senkrechter (sagittaler) Durchschnitt durch das makroskopische Präparat des Nierenkapseltumors; auf $^4/_5$ der natürlichen Grösse verkleinert. Weitere Erklärung siehe im Text.

Literatur.

1) Heyder, C., Beiträge zur Chirurgie der weiblichen Harnorgane [Aus Dr. Sänger's Privat-Frauenklinik in Leipzig]: Archiv für Gynäkologie Bd. XXXVIII, 1890, p. 301.
2) Hollen, H., Zur Casuistik der Nierengeschwülste [Inaug.-Diss.]. Greifswald 1890.
3) Kapuscinski, B., Retroperitoneal-Sarkome [Inaug.-Diss.]. Berlin 1873.
4) Lossen, H., Exstirpation der sarkomatösen rechten Niere [Angiosarkom] bei einer Gravida im 3. Monat: Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. XVII, 1880, p. 199.
5) Siegrist, A., Ueber die Nierenexstirpation bei malignen Tumoren [Inaug.-Diss.]. Zürich 1889.
6) Wagner, P., Casuistische Beiträge zur Nierenchirurgie: Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. XXIV, 1886, p. 505.
7) Witzel, O., Beitrag zur Chirurgie der Bauchorgane: Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. XXIV, 1886, p. 326.

Ueber Fibrinbildung bei den verschiedenen anatomischen Producten der Tuberkulose.

Von

Dr. med. Amadeus Werneck de Aquilar

aus Wien.

Mit 6 Steindrucktafeln.

Die Frage nach dem Wesen der verschiedenartigen, durch den Tuberkelbacillus hervorgerufenen histologischen Vorgänge innerhalb der von ihm befallenen Gewebe ist, wie bekannt, noch nicht einheitlich gelöst. Während nach der Ansicht der Einen[1] besagter Bacillus befähigt ist, die Gewebselemente bald nur zu, im wesentlichen reiner, Proliferation und Neubildung zu veranlassen, also zur Bildung von Tuberkeln oder tuberkulösen Granulationen, bald jedoch auch im Stande ist, Processe hervorzurufen, die im wesentlichen das Gepräge der Exsudation zur Schau tragen, nämlich die tuberkulösen oder käsigen Pneumonieen, so sehen die Anderen alle tuberkulösen Gewebsproducte als eine innige Verquickung eines exsudativen mit einem proliferativen entzündlichen Vorgange an. Erstere machen also eine essentielle, qualitative Trennung zwischen proliferativen und exsudativen Vorgängen, während Letztere nur quantitative Verschiedenheiten dieser beiden Factoren zugestehen und in den verschiedenen Gewebsproducten der Tuberkulose das Ueberwiegen des einen von diesen beiden elementaren histologischen Vorgängen über den anderen als das maassgebende Unterscheidungsmerkmal anerkennen. Es wären demnach alle tuberkulösen Gewebsproducte in eine Reihe einzugliedern, an deren einem Ende der chronische Miliartuberkel oder Epithelioid- und Riesenzellentuberkel als hervorragendster Vertreter des überwiegend proliferativen Charakters, an dem entgegengesetzten jedoch der Lymphoidzelltuberkel der acuten Miliartuberkulose und die käsige Pneumonie als Vertreter des hauptsächlich exsudativen Momentes sich befänden. Diese beiden Endglieder stünden sodann durch eine grosse Zahl von vermittelnden Zwischengliedern wiederum untereinander in Verbindung. Diese Lehre von der anatomischen Unität der Tuberkulose begründet Baumgarten[2] der anatomischen Dualität Orth's gegenüber in folgender Weise: „Wenn Orth, um die Dualität der tuberkulösen Lungenphthise wenigstens vom anatomischen Standpunkt aus zu retten — vom ätiologischen ist sie ja so gut wie allgemein jetzt auch in Deutschland fallen gelassen worden — sich namentlich darauf beruft, dass er bei eigener Untersuchung stets „etwas Fibrin" in den Inhaltsmassen der

Alveolen bei der käsigen Pneumonie gefunden habe, letztere mithin als ein wesentlich exsudativer Process gegenüber dem Orth's Ansicht nach rein productiven (proliferativen) Process des Miliartuberkels charakterisirt sei, so berücksichtigt Orth bei dieser seiner Auffassung nicht die durch unsere Untersuchungen positiv festgestellte Thatsache, dass auch der legitimste Miliartuberkel der Lunge (sowie überhaupt fast alle echten Miliartuberkel) aus einer Combination von productiven mit exsudativen Entzündungsprocessen hervorgehen. Etwas Fibrin kann man dementsprechend auch in den echten miliaren Lungentuberkeln finden".

Ein andermal sagt Baumgarten ebendaselbst, dass der miliare Lungentuberkel rein histologisch betrachtet nichts anderes als eine miliare chronische verkäsende Pneumonie und die chronische verkäsende Lobulär- und Lobär-Pneumonie nichts anderes als ein echt tuberkulöser Process des Lungengewebes sei.

Die Aufgabe dieser Untersuchungen sollte es nun sein, an der Hand einer Anzahl von einschlägigen der menschlichen* Lunge entlehnten Präparaten jenen Grundsatz der Unitätslehre, dass alle tuberkulösen Gewebsproducte die Combination eines proliferativen und exsudativen Vorganges sind, der lediglich in den Mengenverhältnissen dieser beiden Factoren allerlei Schwankungen zulasse, gegenüber der Orth'schen Dualitätslehre auf seine Richtigkeit objectiv näher zu prüfen.

An erster Stelle wurden mehr oder weniger reine Miliartuberkel, disseminirte sowohl als confluirende und conglomerirte, also „reine Proliferationsproducte" der Dualisten, untersucht und hierbei der Baumgarten'schen Lehre entsprechend, neben der natürlich vorherrschenden Proliferation seitens der fixen Gewebselemente doch auch das diesem untergeordnete Moment der entzündlichen Exsudation mit aller Deutlichkeit nachgewiesen.

Der Nachweis einer fibrinösen Exsudation wurde erbracht durch die Anwendung des für den Fibrinnachweis classischen und allersichersten Färbeverfahrens von C. Weigert, auf dessen Anwendung sich auch Orth wesentlich für seine Angaben stützt. Die Schnittpräparate wurden nach vorheriger Alkoholhärtung und zumeist erfolgender Celloidineinbettung zur Vorfärbung der Kerne mehrere Stunden lang mit Boraxcarmin gefärbt, darauf in 0,75% Kochsalzlösung abgespült und schliesslich die Weigert'sche Fibrinfärbung in der bekannten Weise vorgenommen. Die Wirkung der Jodjodkalibeize schien durch die Vorbehandlung mit Boraxcarmin infolge des günstigen Einflusses des Borax um etwas gefördert zu werden,

*) Orth hatte die Differenzen der Auffassungen z. Th. darauf zurückgeführt, dass die Verhältnisse beim Menschen, bez. der fibrinösen Exsudation wesentlich anders liegen könnten, als beim Versuchsthier, bei welchem Baumgarten wesentlich seine einschlägigen Beobachtungen gemacht habe.

während bei der Vorfärbung mit Pikrocarmin die Pikrinsäure, wie wohl alle Säuren, einen eher nachtheiligen Einfluss auf die Färbbarkeit des Fibrins auszuüben schien. Zur besseren histologischen Orientirung wurden von jedem Präparate einige Schnitte nur mit Pikrocarmin, ohne nachfolgende Weigert-Färbung behandelt, welche sodann in erwünschter Weise das Verständniss der durch die beiden erstgenannten Verfahren erzielten Bilder ergänzen halfen. Die Differenzirung und Entwässerung der Schnitte wurde vermittels Anilinöl-Xylol (2 : 1) möglichst sorgfältig vorgenommen. Hierbei konnte nun allerdings nicht vermieden werden, dass zu allermeist ausser dem etwa vorhandenen Fibrin auch andere Gewebsbestandtheile, wie die Muscularis der Gefässe, Stränge und Bündel von Bindegewebe, die Tunicae propriae und auch Zellkerne und rothe Blutkörperchen mehr oder weniger scharf und deutlich den blauen Farbstoff zurückbehielten und mitgefärbt erschienen. Doch war dieser Umstand, dem gerade bei den vorliegenden Untersuchungen die grösste Aufmerksamkeit geschenkt wurde, kaum jemals störend zu nennen, da ja allenfallsigen Verwechslungen dieser Bestandtheile mit Fibrin durch die so ungemein charakteristische Form des letzteren genugsam vorgebeugt war. Bekanntermaassen tritt das Fibrin zumeist in der typischen Gestalt von mehr oder weniger zierlich gewobenen Netzen auf, die in ihren späteren Stadien allerdings auch zu grobbalkigen, unförmlichen, fast klumpigen Massen zusammensintern können. Doch niemals zeigt sich eine auch nur annähernde Aehnlichkeit der Anordnung mit jener der Bindegewebsbündel, welche einen geschwungenen, welligen oder gelockten Verlauf nehmen, und deren Fasern keine Netze bilden, sondern meist parallel zu einander verlaufen. Aehnliches gilt von der Muscularis der Gefässe. In selteneren Fällen tritt das Fibrin auch in einer körnigen Form auf, die jedoch wohl stets zusammen mit jenen typischen Fibrinnetzen oder in deren nächster Nachbarschaft aufzufinden sind, wie dies in letzter Zeit auch von G. Hauser[3] betont wurde: „Namentlich an der Grenze des fibrinösen Infiltrates findet sich bei der croupösen Pneumonie nicht selten auch eine Ausscheidung von körnigem Fibrin, welches theils der Alveolenwand, theils den im Alveolus suspendirten Zellen anhaftet oder zu unregelmässig geformten Häufchen sich zusammenballt; mitunter findet man auch Stellen, wo dieses körnige Fibrin sich zu dicken Fäden aneinanderreiht, welche schliesslich ein den Alveolus durchsetzendes, meist weitmaschiges, aus ziemlich dicken körnigen Fibrinfäden bestehendes Netzwerk bilden können". — Schliesslich sei noch der zierlichen, zum Theil auch verästelten und in zarte Fibrinnetze sich fortsetzenden Sternfiguren gedacht, wie sie im ersten Beginn der Fibrinausscheidung von G. Hauser[4] als von absterbenden Zellen und Kernen aus nach allen Seiten hin ausstrahlend ausführlich beschrieben wurden. Bald gehen jedoch von derartigen Gerinnungscentren auch zierlich geschwungene oder etwas starre, fast steife, stärkere Fibrinfäden aus, so dass

man sich der Anschauung Eberth's, nämlich dass das Fibrin ein krystallinische Modification des circulirenden, flüssigen Plasmaeiweiss darstelle, kaum zu entschlagen vermag.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen über den Zweck der Arbeit und die angewandten histologischen Behandlungsmethoden des untersuchten Materials möge es nunmehr gestattet sein, zu der Beschreibung der Präparate selbst überzugehen und zwar sollen die Fälle von miliaren Lungentuberkeln den Anfang machen, an welche sich sodann auch die in anderen Organen untersuchten Miliartuberkel anreihen mögen.

Fall I (A)*: Miliare Peribronchialtuberkel der Lunge von hauptsächlich epithelioidem Charakter mit nur spärlicher leukocytärer Infiltration besonders an der Randzone (cf. hierzu Tafel I). Nahe dem Rande finden sich mehrere Riesenzellen (RZ). Die Tuberkelconglomerate umschliessen in ihrem Centrum einen kleineren Bronchus (Br.), sie sind also sogenannte Peribronchialtuberkel. Die um das Bronchiallumen herum liegenden zelligen Wucherungen enthalten sehr dichte Fibrinnetze von bald zarterem, bald gröberem Baue, welche deutlich eine grösstentheils intra alveoläre Lage erkennen lassen. Weiter entfernt vom Bronchus liegende Tuberkel weisen diese dichten Fibrinnetze nicht mehr auf, sondern bieten nur noch spärlichere Fibrinmassen von ebenfalls zum Theil zarter, oder auch derberer, aber stets typisch verzweigter und verflochtener Anordnung dar. Aber bemerkenswerth ist, dass die Fibrinetze hier in festgefügten Tuberkelgewebe und zwar auch in unmittelbarster Nachbarschaft von Langhans'schen Riesenzellen liegen. Die den Tuberkelconglomeraten angrenzenden Lungenpartieen zeigen abgesehen von einer ganz geringfügigen, eben erst anhebenden Wucherung des interstitiellen Lungengewebes gar keine Abweichungen von dem normalen Verhalten.

Fall II (29, 31, 28): Acute Miliartuberkulose nach primärer Bronchialdrüsentuberkulose (cf. hierzu Tafel II). Die Miliartuberkel finden sich inmitten einer makroskopisch im allgemeinen hellrothen Schnittfläche von kleinzellig oder fibrinös-kleinzellig und auch fast rein hämorrhagisch infiltrirten Lungentheilen. Diese Tuberkel zeigen besonders an ihrer Peripherie eine stärkere Anhäufung von mononucleären Leukocyten, die jedoch auch gegen das Centrum hin ihre Ausläufer erstrecken lässt. Die Epithelioidzellen befinden sich mehr in den mittleren Theilen neben vereinzelten Langhans'schen Riesenzellen (RZ.). Die Tuberkel enthalten sowohl gröbere Fibrinmassen in Form von balkenähnlichen Gebilden, als auch ganz fein gewebte Fibrinmaschenwerke, bis herab zu jenen zierlich geschwungenen, isolirten Fibrinfäden von nahezu krystallinischem Gepräge. Das Fibrin findet sich oft

* Die in ( ) gefassten Buchstaben oder Ziffern sind beliebig gewählte Bezeichnungen derjenigen mikroskopischen Präparate, nach welchen die obige Beschreibung gegeben worden ist.

auch hier in nächster Nähe von Riesenzellen, ja es umspinnt dieselben manchmal geradezu. Einige Tuberkel zeigen bereits centrale Verkäsung; auch in den mehr oder weniger verkästen Centren befinden sich noch ganz scharf gefärbte und sich deutlich abhebende Flechtwerke von dünneren und auch plumperen Fibrinfäden. In den entzündlich infiltrirten Alveolen trifft man öfters körniges Fibrin an.

Fall III (0,†): Acute Miliartuberkel der Lungen. In dem zum Theil ganz intacten oder auch mehr oder weniger fibrinös-kleinzellig und hämorrhagisch infiltrirten und entzündeten Lungengewebe finden sich Tuberkel von epithelioidem und an der Peripherie hauptsächlich lymphoidem Charakter eingesprengt. In den schon zu beginnender Verkäsung hinneigenden Tuberkelcentren, aber auch an deren Peripherie erkennt man meist zarte und feingesponnene Fibrinnetze von geringer oder auch grösserer Ausdehnung. Riesenzellen finden sich in diesen Tuberkeln nicht.

Fall IV (13, 14, 16): Frische Eruption von Miliartuberkeln in schiefrig indurirtem, derbem Lungengewebe, ausgehend von einer alten Bronchialdrüsentuberkulose mit Einbruch einer theilweise verkreideten Bronchialdrüse in den rechten Hauptbronchus. Die in dem indurirten Lungengewebe eingebetteten miliaren Epithelioidzelltuberkel, welche theilweise untereinander zu grösseren tuberkulösen Heerden von vorwiegend proliferativem Charakter confluirt sind, weisen eine zellreiche, lymphoide Randzoneninfiltration auf. Sie enthalten sehr zahlreiche Riesenzellen und zeigen hie und da auch schon in Verkäsung begriffene Centra. Sowohl in den centralen Tuberkeltheilen, als auch in der Randzone, dieselbe oft auch noch um etwas überschreitend und dann auch die anliegenden Alveolen erfüllend, erkennt man zwar nicht sehr dichte, dafür aber um so elegantere Fibrinnetze von dem allerzartesten Gefüge, welche an einigen Stellen die von Hauser[4] jüngst beschriebene Anordnung der Fibrinfadengeflechte rings um absterbende Zellleiber herum als die Fibringerinnungscentra sehr schön erkennen lassen. Die Langhans'schen Riesenzellen werden nicht selten von den zarten Fibrinnetzen wie von einer blauen Guirlande umrankt. Abgesehen von den chronisch entzündlichen, interstitiellen Wucherungsvorgängen zeigt das tuberkelfreie Lungenparenchym, namentlich intraalveolär, keinerlei Entzündungsproducte.

Fall V (19, 22, 23): Chronische Miliartuberkulose der Lungen in einem Fall von Rinderperlsucht (cf. hierzu Tafel II). Theils solitäre, theils untereinander confluirende Miliartuberkel und zwar meist Interstitialtuberkel von bald mehr epithelioidem, bald mehr lymphoidem Gepräge, nicht selten auch Riesenzellen aufweisend, zeigen sowohl in den centralen, in diesem Falle noch gänzlich unverkästen, als auch in den peripheren Zonen, von diesen manchmal auch noch auf die zunächst angrenzenden Alveolen übergreifend, meist nur spärliche, zarte Fibrinnetze oder auch einzelne, verstreut liegende,

plumpere Fibringebilde. Das übrige Lungengewebe ist meist diffus interstitiell verdickt, mit nur ganz sparsamen, auch intraalveolären kleinzelligen und fibrinösen Entzündungsproducten versehen, doch an vielen Stellen auch völlig intact.

Fall VI (39, 40): Subacute, disseminirte Miliartuberkulose, ausgehend von primärer Bronchialdrüsentuberkulose, mit Einbruch einer erweichten, käsigen Drüse in die linke Pulmonalarterie (cf. hierzu Tafel IV). Die bald vorwiegend Epithelioid-, bald Lymphoidzelltuberkel, welche hie und da mit einander verschmolzen sind und theilweise auch schon verkäste Centra besitzen, weisen auch Riesenzellen (RZ.) in reichlicher Anzahl auf. Das an- und umliegende Lungenparenchym ist in interstitieller Wucherung begriffen, die theilweise schon ziemlich weit fortgeschritten ist. In allen Zonen dieser Tuberkel sieht man eine sich zumeist innerhalb beschränkter Grenzen bewegende fibrinöse Exsudation, welche selbst bis in die schon verkästen Centra hinein deutlich verfolgt werden kann und stellenweise noch die intra alveoläre Lage erkennen lässt, so besonders an den Grenzpartieen und Uebergangsstrecken. Die Langhans'schen Riesenzellen liegen den Fibringewinden und verzweigten Bälkchensystemen nicht selten ganz dicht an.

Fall 1 (42, 43) [zugehörig zu **Fall VI]:** Disseminirte Miliartuberkel der Milz von vorwiegend epithelioidem Charakter, jedoch schon gut entwickelter lymphoider Randzone, die manchmal sehr stattlich ist, mit zahlreichen Langhans'schen Riesenzellen versehen. Die Tuberkel weisen so gut wie ausschliesslich in der fast rein epithelioiden Centralzone, welche noch kaum die allerersten Spuren beginnender Verkäsung innerhalb der Riesenzellen zeigt, eine meist spärliche Fibrinansammlung in Form sehr zierlicher Netzwerke, welche besonders die Riesenzellen eng umspinnen, auf. Ausserhalb der Tuberkelcentra sieht man nirgendwo im ganzen Präparate auch nur die geringsten Spuren von Fibrin, abgesehen von etwaigem innerhalb von Gefässen gelegenen.

Fall 2 (30) [zugehörig zu **Fall II]:** Ein ganz ähnlicher Fall von reichlicher Dissemination von solitären und conglomerirten Miliartuberkeln in der Milz. Die Tuberkel ebenfalls im Centrum hauptsächlich von epithelioider Structur, bei reichlicher Anwesenheit von zum Theil in beginnender Verkäsung begriffenen Riesenzellen und gut entwickelter, lymphoider Randzone, welche besonders in der Nähe von Gefässen durch eine grosse Ansammlung von mononucleären Leukocyten rings um die Gefässlumina herum sehr verstärkt wird. Im Centrum der Tuberkel bald reichlicher, bald auch nur ganz sparsam Anwesenheit von Fibrinnetzen in mehr grobfädiger, plumper Anordnung. Ausserhalb der Tuberkel sieht man nur innerhalb der Gefässe noch einige Fibrinmassen aufgestapelt, sonst aber an keiner Stelle des Präparates.

Fall 3 (32) [gleichfalls zugehörig zu **Fall II]:** Isolirte miliare Epithe-

Tafel I

Fall I (A)
Oc. 4, Obj. 4

Tafel II

Fall II (31)
Oc. 5, Obj. 4

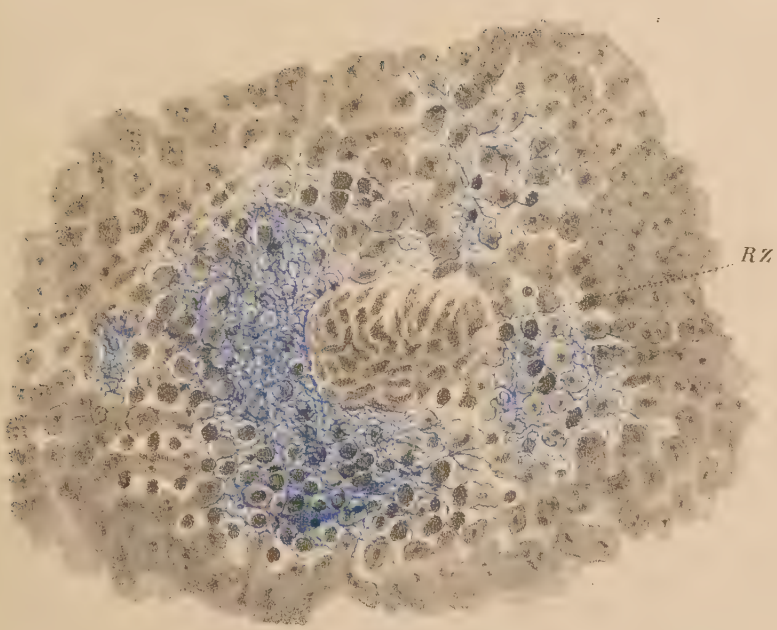
Tafel III

Fall V (23)
Oc. 4, Obj. 4

Tafel IV

Fall VI (40)
Oc. 5, Obj. 4

Tafel V



Fall 5 (L)
Oc. 5, Obj. 7

Fall D (1)
Oc.5, Obj. 7

lioidzellentuberkel der Niere, theils noch in dem proliferativen Entwicklungstadium begriffen, mit beginnender Rundzelleninfiltration von den Rändern der Tuberkel her, noch ohne jede Verkäsung, einige Langhans'sche Riesenzellen aufweisend. In dem sonst völlig fibrinfreien Präparate findet sich innerhalb der Tuberkel eine mässige Menge Fibrin in mehr oder minder zierlichen Netzwerken, welche auch die Riesenzellen theilweise umspinnen.

Fall 4 (G) [zugehörig zu **Fall VI**]: Miliare, vorwiegend lymphoide Tuberkel der Niere mit sehr spärlichen Riesenzellen und nur an wenigen Stellen beginnender Verkäsung. Sie zeigen bald feine, bald auch massigere Fibrinanhäufungen in den Tuberkeln, auch in den schon in Verkäsung begriffenen Theilen, aber mit besonderer Vorliebe die Glomeruli und deren nächste Umgebung einhüllend.

Fall 5 (L) [gleichfalls zugehörig zu **Fall VI**]: Submiliare, ganz solitäre Tuberkelknötchen der Leber (cf. hierzu Tafel V), von deutlich epithelioidem Gepräge im Centrum und stellenweise schon gut entwickelter leukocytärer Randinfiltration, theils intraacinös, theils in allernächster Nähe der interacinösen Gefässe gelegen, mit nur spärlich eingestreuten, aber sehr grossen Riesenzellen (RZ.) versehen, ohne jede Anzeichen von beginnender Verkäsung. Dieselben erfüllt ein äusserst zierliches, zartes Netzwerk von Fibrin, welches die Riesenzellen umspinnt. Ausserhalb der Tuberkel findet sich, abgesehen von den Blutgefässen nirgends Fibrin in den Präparaten.

Fall 6 (2) [zugehörig zu **Fall D**, s. pg. 9]: In einer in fortgeschrittener fettiger Degeneration und beginnender Cirrhose begriffenen Leber finden sich ganz vereinzelt und in äusserst geringer Zahl mikroskopisch kleine Epithelioidzelltuberkel, welche intraacinös gelegen sind und noch keine Anzeichen von Verkäsung, dagegen ganz spärliche Riesenzellen und kaum erst begonnene leukocytäre Infiltration an den Rändern des Tuberkels zeigen. Innerhalb der Tuberkel findet sich eine meist nur ziemlich spärliche Fibrinansammlung in Form von zierlichen Maschenwerken. Sonst zeigt sich kein Fibrin in diesen Präparaten.

Fall 7 (K): Miliare, fast reine Epithelioidzelltuberkel des Kleinhirns mit mehrfachen Langhans'schen Riesenzellen; an einigen Stellen finden sich auch schon in Verkäsung begriffene Tuberkel. Erstere zeigen sehr feinmaschige, zarte Fibrinnetze, welche die Riesenzellen umkleiden; die verkäsenden Tuberkel besitzen ebenfalls noch ganz ebenso scharf sich färbende Fibrinnetze von bedeutend gröberer Structur und plumperem Aufbau.

Fall 8 (S): Schüppel'sche grosszellige Lymphdrüsentuberkel. Die Menge der zumeist aus Epithelioidzellen bestehenden Tuberkel ist eine so grosse, dass an manchen Stellen Tuberkel an Tuberkel liegt und so vielfach Confluenz unter denselben besteht. Bemerkenswerth ist ferner der ausserordentliche Reichthum an Riesenzellen in den Tuberkeln. An ein-

zelnen Stellen hat die Verkäsung der Tuberkel bereits begonnen. Die Tuberkel zeigen in allen ihren Theilen ein feines, sehr zierliches Netzwerk von zarten Fibrinfäden; nur selten finden sich gröber genetzte oder mehr klumpig und körnig aussehende Fibrinmassen, besonders in den in Verkäsung begriffenen Theilen der Präparate.

Fall 9 (H): Kleinknotige Hodentuberkulose. Die zum grössten Theile zu grösseren Complexen zusammengeflossenen Tuberkelknötchen, welche auch meistens ein völlig verkästes Centrum besitzen und eine dementsprechende, weit fortgeschrittene Infiltration mit mononucleären Leukocyten und ausserdem viele Langhans'sche Riesenzellen beherbergen, zeigen fast überall einen ziemlich reichlichen Fibringehalt in Form von dünnfädigen, aber auch dichtgefügten Netzwerken. Letztere finden sich mit Vorliebe in den verkästen und verkäsenden Tuberkeltheilen.

Fall 10 (E): Diffuse, nicht ganz scharf abgrenzbare, zusammengeflossene Nebenhodentuberkel mit fast durchgehendem Ueberwiegen der lymphoiden Elemente über die epithelioiden und einigen wenigen Riesenzellen und ohne jede Verkäsungserscheinungen. Sie zeigen oft in allernächster Nähe der Riesenzellen Fibrinnetzwerke oder nur Rudimente derselben von feinerem und auch feinstem, aber auch derberem Gefüge.

Wenn nun aus diesen Untersuchungen, welche an doch auch wohl von den Dualisten als echte und wahre anzuerkennenden tuberkulösen Proliferationsproducten unternommen wurden, klar und zur Genüge hervorgeht, dass selbst in dem allercharakteristischsten und oft ganz chronischen Miliartuberkel — es sei nur auf Fall V besonders hingewiesen — eine Verknüpfung von proliferativen und exsudativen Vorgängen stattfindet, indem in die proliferative Grundlage eine fibrinöse Exsudation hineinspielt, welch' letztere je nachdem die Tuberkeleruption ein mehr acutes oder chronisches Tempo einhält, einen grösseren oder geringeren Raum in dem Tuberkelbilde beansprucht, so mag nunmehr auch das histologische Verhalten jener von den Dualisten als „rein exsudative" Processe hingestellter tuberkulösen Affectionen, also der sogenannten käsigen Pneumonie, zu einer vergleichsweisen Prüfung mit den eben betrachteten Vorgängen in den sogenannten Proliferationstuberkeln herangezogen werden.

Es wurden folgende Fälle von reiner, aber auch mit Tuberkelbildungen zusammen aufgetretener „käsiger Pneumonie" untersucht:

Fall A (-) [zugehörig zu **Fall III**]**:** Neben grauweissen und gelben, erweichten, reichlich disseminirten Miliartuberkeln finden sich mehrere Bezirke von reiner, verkäster Pneumonie vor inmitten roth hepatisirten Lungengewebes, welches seinerseits auch zahlreiche graue, zum Theil verkäsende, bis erbsengrosse Knötchen aufweist. Die um die diffusen, verkästen Heerde von gut ausgeprägter alveolärer Structur, mit meist nicht gewucherten Alveolensepten gelegenen Alveolen sind erfüllt mit ganz charakteri-

stischen epithelioiden Zellen, untermischt mit meist zahlreich vorhandenen mononucleären Leukocyten, deren Mengenverhältnisse zu einander in den verschiedenen Alveolen grössere und kleinere Schwankungen aufweisen. Beiderlei Zellarten lassen sich an einzelnen Stellen auch wohl in den verkäsenden Alveolen noch erkennen. Ein dichtgefügtes Fibrinnetzwerk erfüllt in stattlicher Menge die verkäsenden und bereits verkästen Alveolen, ohne in den letzteren irgendwelche Einbusse an der Deutlichkeit der Maschenwerkszeichnung an den Tag zu legen. Nur ganz wenige sowohl in der Mitte, als auch mehr an der Peripherie dieser Käseheerde gelegene Alveolen sind von ganz homogener, käsiger Beschaffenheit und lassen keinerlei Fibrineinlagerungen, auch nicht in etwaigen blossen Trümmern von ehemaligen Netzen erkennen. Dagegen zeigen die erst in beginnender Verkäsung begriffenen, peripher gelegenen Alveolen oft nur spärliche, in der Entstehung begriffene Fibrinfadennetze. An einzelnen Stellen scheinen auch circumscripte Tuberkelknötchen mit oder ohne verkästes Centrum eingestreut zu sein.

Fall B (<): Bei einer ulcerösen Lungentuberkulose mit Cavernenbildung finden sich an einigen Stellen auch ausgedehnte käsige Infiltrate, welche in roth hepatisirtem, gelatinösem Lungengewebe eingebettet liegen. Die von der Verkäsung noch verschont gebliebenen, mit Zellen dicht erfüllten Alveolen, welche rings die verkästen Lungenheerde umgeben und deren Septen noch oft genug ihre normale Structur bewahrt haben, zeigen fast überall vorwiegend Erfüllung mit Elementen des Epithelioidzellentypus neben meist zurücktretenden Leukocytenansammlungen, ja viele Alveolen erscheinen ganz dicht erfüllt von jenen ersteren Elementen; oft jedoch ist wiederum die leukocytäre Infiltration der Alveolen eine so starke, dass jene epithelioiden Zellen von den Rundzellen so stark verdeckt sind, dass sie nur hie und da zwischen diesen hervorlugen als in einem tieferen Niveau gelegene Gebilde. Reichliche, oft sehr fein gewebte Fibrinnetze erfüllen besonders die verkästen Heerde und die diesen benachbarten Bezirke, doch weisen einige Alveolen auch nur geringe Spuren von fädigem Fibrin auf.

Fall C (12): Kleinere, zum Theil miliare, vielfach erweichte Käseheerde in derbem, grau-sulzig infiltrirtem Lungengewebe. Rings um die Käseheerde zeigen sich die Alveolen noch deutlich von fast ausschliesslichen Epithelioidzellen erfüllt, während die Alveolarsepten ihre normale zarte Structur zumeist noch gut erhalten haben. Als beredtesten Ausdruck des rein proliferativen Gepräges dieses die Alveolen erfüllenden Epithelioidzellenwucherungsvorganges erkennt man in einigen derselben ganz innerhalb des Alveolenlumens charakteristische Langhans'sche Riesenzellen. Die Fibrinnetze, bald feinere, bald gröbere Flechtwerke, lassen nur wenige, meist noch unverkäste Stellen des Parenchyms völlig frei.

Fall D (1): Aus einer Lunge mit grösseren käsigen Heerden, aber

auch kleineren, graugelben Heerden von verkäsender Pneumonie, neben beginnender Cavernenbildung und chronischen, interstitiellen Wucherungsprocessen (cf. hierzu Tafel VI). Die Stellen mit jenen graugelben, diffusen Partieen zeigen folgende mikroskopische Beschaffenheit: die meist eben beginnenden oder noch gar keine Verkäsung zeigenden intraalveolären Zellinfiltrate beherbergen vorwiegend, oft genug so gut wie ausschliesslich jene charakteristischen, protoplasmareichen Zellen mit bläschenförmigem, ovalem Kern, welche durch diese ihre äussere Beschaffenheit scharf und sicher sich von den zwischen oder über ihnen gelegenen mononucleären Leukocyten ababheben und tifferenziren lassen. An einer oder der anderen Stelle erkennt man unter diesen intraalveolären Epithelioidzellenanhäufungen auch vereinzelte schöne Exemplare von Langhans'schen Riesenzellen (RZ.). Die Alveolensepten sind normal oder nur mässig verdickt und zum Theil auch kleinzellig infiltrirt. Innerhalb dieser diffusen tuberkulösen Wucherungsgebiete erkennt man durch bogenförmige Linien sich mehr oder minder scharf abgrenzende, vorwiegend die Structur des Epithelioidzelltuberkels aufweisende Tuberkelheerde inmitten eines entweder noch intacten oder auch schon in entzündlicher Proliferation begriffenen Lungengewebes, mit vom Rande her anhebender leukocytärer Infiltration und noch kaum deutlich markirter centraler Verkäsung. Die zellig infiltrirten Alveolen zeigen sich nun auch mit fibrinösem Exsudat bald mehr, bald weniger beladen; nur selten fehlt dasselbe darin ganz. Aber auch innerhalb der „Tuberkel" finden sich, allerdings meist nur spärlich, verstreut und wie verloren, zierliche Fibrinfadenbildungen, während das fibrinöse Exsudat in den infiltrirten Alveolen zum grössten Theil grobfädiges oder auch körniges Gepräge besitzt.

Fall E (5): Kleinere, bald isolirt, bald auch mehr conglomerirt liegende Käseknoten, welche in zum Theil schiefrig indurirtes, zum Theil grauroth hepatisirtes oder auch ganz unvermittelt in normales Lungenparenchym eingebettet sind. Die noch unverkästen Alveolen zeigen neben kleinzelliger Infiltration die charakteristischen epithelialen Zellen in stattlicher Mehrzahl. Die meist ausserordentlich deutlich und schön genetzten, engmaschigen Fibringeflechte bewahren oft selbst bis in die zu völlig structurlosen, homogenen Massen gediehenen Käseheerde die Deutlichkeit und Schärfe dieser ihrer zierlichen Zeichnung. Nur ganz vereinzelt finden sich in den Alveolen auch schön blau gefärbte „Russell'sche Körperchen" zu kleinen Häufchen zusammengeballt.

Fall F (17): Zahlreiche kleinere, diffuse Käseheerde neben mehr confluirenden Tuberkeln in schiefrig indurirtem oder grau hepatisirtem Lungengewebe. Die Tuberkel zeigen zahlreiche Riesenzellenbildung bei noch mehr zurücktretender centraler Verkäsung, während die diffusen, an einzelnen Stellen kaum mehr von den Tuberkelbildungen abgrenzbaren käsig-pneu-

monischen Heerde schon eine ausgebreitetere Verkäsung an den Tag legen. Nur noch wenige Alveolen sind in deren Umgebung noch nicht von der stark ausgebildeten interstitiellen Wucherung erdrückt worden und weisen dann in ihren Hohlräumen ziemlich reichliche epitheliale Zellen auf neben leukocytären Elementen. Zarte Fibrinnetze finden sich auch an der peripheren Zone der Tuberkelheerde und dann ebenfalls noch deutlich in den verkästen pneumonischen Heerden.

Diese letzterörterten Befunde bestätigen nun gewiss vollauf den Satz, dass die käsige Pneumonie niemals eine „reine fibrinöse Exsudation" innerhalb der vom Tuberkelbacillus in Beschlag genommenen Alveolengruppen darstellt, wie die genuine croupöse Pneumonie, sondern dass dabei auch in ganz hervorragender Weise Proliferationsvorgänge seitens des Alveolarepitheliums sich betheiligen. Die croupöse Pneumonie liefert zwar, wie allbekannt und wie von neuem an eigens dazu hergestellten Präparaten festgestellt wurde, ausser zahlreichen Fibrinnetzwerken und in den Maschen derselben dichtgedrängt lagernden Leukocyten auch Zellen von epithelialem Charakter innerhalb der entzündeten Alveolen, doch ist die Zahl derselben hier stets eine so minimale, dass jeder Vergleich, jede Verwechslung mit den typischen Bildern der verkäsenden Pneumonie, bei welcher die epithelioiden Zellen so massenhaft in den Alveolen zu liegen pflegen, dass die Affection von früheren Beobachtern gar für „Carcinom" der Lunge gehalten werden konnte, gegenwärtig als absolut ausgeschlossen erachtet werden muss. Die „käsige Pneumonie" ist also kein „reiner Exsudationsprocess", wie die Dualisten lehren, sondern stets, wie jedes andere echt tuberkulöse Product, eine Combination von proliferativen mit exsudativen Vorgängen.

Angesichts aller der hier dargebrachten und näher besprochenen anatomisch-histologischen Thatsachen, wird man also den Grundsatz der Unitätslehre von dem Bestehen nur quantitativer und gradueller nicht aber qualitativer und principieller Unterschiede — wie die Dualisten annehmen — in den verschiedenen tuberkulösen Gewebsproducten als voll- und einzigberechtigt hinstellen müssen. Man wird zwei Grundfaktoren anzunehmen haben, welche bei jedwedem echt tuberkulösen d. h. durch den Tuberkelbacillus ins Leben gerufenen Processe in den verschiedenartigsten Geweben betheiligt sind: Einmal das proliferative Moment, das durch die Einwirkung des Bacillus auf die ihn unmittelbar umgebenden oder ihn event. beherbergenden Zellkörper ausgelöst wird; andererseits das exsudative Moment, welches durch die Einwirkung der Lebensthätigkeit der im Gewebe sich vermehrenden Bacillengruppen auf die Gefässwände ins Leben gerufen wird. Ein reiner Wucherungsvorgang an den fixen Gewebszellen kommt also in Folge der Einwirkung des Tuberkelbacillus auf die Gewebe ebenso wenig zur Beobachtung als ein reiner Exsudationsvorgang, stets wird vielmehr eine Vereinigung dieser beiden Vorgänge wahrgenommen. In der Intensität

und dem zeitlichen Verhältnisse des Auftretens und Einsetzens dieser beiden Grundprocesse bestehen allerdings weitgehende Unterschiede, die, wie Baumgarten's eingehende Untersuchungen gelehrt haben, hauptsächlich durch die Mengenverhältnisse einerseits, andererseits durch die Lebenskraft (Virulenz) der eingedrungenen Bacillen bedingt sind. Je grösser die Menge der im Gewebe wuchernden Bacillen und je ungeschwächter ihre Lebensenergie ist, um so intensiver wird die Reizung der Gewebe sein und um so mehr wird, dem entsprechend, die Exsudation über die Wucherung der Parenchymzellen überwiegen. Bei spärlicher Bacillenmenge oder mehr weniger abgeschwächter Lebenskraft der wenn auch zahlreich vorhandenen Bazillen (wie z. B. bei der Rinderperlsucht) tritt hingegen die Wucherung der Gewebszellen gegenüber den Exsudationsvorgängen in den Vordergrund.

In der allerneuesten Zeit ist die Dualitätslehre der Tuberkulose, speciell der Lungenphthise, über den rein anatomisch-histologischen Standpunkt hinweg wiederum in ätiologischer Hinsicht, gewissermassen zurückkehrend zu der alten, berühmten Auffassung Virchow's, zu rehabilitiren gesucht worden. So kommt Ortner[5], der unter Professor Weichselbaum's Autorität arbeitete, zu folgenden Endergebnissen seiner Untersuchungen über diesen Gegenstand: „In beiden Fällen, jenem der isolirten Bronchopneumonie, bei Granulartuberkulose und der tuberkulisirenden, confluirten Bronchopneumonie handelt es sich um eine histologisch wahrhafte Pneumonie mit allen, dieser auch vielfach sonst zukommenden, charakteristischen Eigenschaften. . . . .

„So bin ich denn mit meiner eigenen Anschauung gleichwohl gewissermassen dualistisch gesinnt, da ich folgende Ueberzeugung vertrete: Man muss in der tuberkulös afficirten Lunge zweierlei pathologische Processe auseinanderhalten, jene der Bildung von Tuberkeln und jene der Entwicklung pneumonischer Processe. Beide sind ätiologisch von einander zu scheiden. Denn die bei Lungentuberkulose so häufig vorkommenden pneumonischen Processe sind Product der Thätigkeit des Mikrococcus pneumoniae, die Tuberkeln jenes des Tuberkelbacillus". Zu dieser Ansicht erlaube ich mir folgendes zu bemerken. Wenn auch das zufällige Nebeneinander von histologisch echt pneumonischen, von dem „Mikrococcus pneumoniae" *) angefachten Vorgängen und echt tuberkulösen Processen in phthisischen Lungen nicht bestritten werden mag, so muss doch die histologische Identität dieser ersteren Processe mit jener der lobulären oder lobären „käsigen" Pneumonie entschieden abgelehnt werden, da, wie Baumgarten, auf seine bei Thieren angestellten Beobachtungen des genetischen Entwicklungsganges der käsigen Pneumonieen gestützt, mit Recht schliesst[2], „das Moment der mächtigen Gewebszellenwucherung in den Alveolarhohlräumen

*) Die Stellung dieses ‚Mikrococcus pneumoniae' zu dem bekannten ‚Diplococcus' Fraenkel-Weichselbaum wird von Ortner nicht näher erörtert,

allein schon genügt, um die tuberkulöse käsige Pneumonie von den rein exsudativen Processen des Lungengewebes zu trennen und sie den miliartuberkulösen Processen des letzteren dem histologischen Wesen nach ebenbürtig an die Seite zu stellen".

In den von den epithelialen Zellen erfüllten Alveolen an der Peripherie von käsig-pneumonischen Heerden wurden zwar oft genug bei diesen Untersuchungen neben Tuberkelbacillen auch wohl Kokken gesehen, sowie solche auch in mehr oder weniger verkästen Heerden neben den ersteren sich erhalten; doch muss es einer eingehenden Prüfung vorbehalten bleiben, klarzulegen, ob es sich hierbei in der That um ein pathogenes Verhalten dieser Kokken handelt, das in der fibrinös-kleinzelligen Exsudation seinen charakteristischen Ausdruck findet, oder um ein bloss zufälliges Vorkommen von innerhalb des Respirationstractus sehr häufig vorkommenden Mikroorganismen in den tuberkulösen Gewebsneubildungen, da dieselben in sehr stattlicher Anzahl in völlig intacten Alveolen und Bronchiolen ebenso oft bemerkt werden konnten als sie in fibrinösen Entzündungsproducten der Lunge überhaupt gänzlich vermisst wurden.

Zum Schlusse sei nochmals angeführt, dass die Tuberkelbacillen, wie direct, so auch indirect, akute, exsudative Entzündungsvorgänge als secundäre Begleiterscheinungen einer ganz akuten disseminirten Tuberkelentwicklung hervorzubringen vermögen, wie Baumgarten experimentell erwiesen hat (Bildung eines fibrinösen bacterienfreien Exsudats an der Vorderfläche der Iris bei experimenteller Iristuberkulose). Mit ihm übereinstimmend erklärt Wesener[6] diese frischen, der Bacillen entbehrenden, lobulär-pneumonischen Infiltrate bei Lungentuberkulose durch den rein entzündlichen Reiz der benachbarten tuberkulösen Heerde, der Miliartuberkel, peribronchitischen Knoten u. s. w. auf das umliegende Lungengewebe oder indem er annimmt, dass der Infectionsträger auch direct, durch eine Art Fernwirkung, als Reizursache eingewirkt habe.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Baumgarten, von welchem die Anregung zu dieser Arbeit ausgegangen ist, und der dieselbe auch beständig durch seine freundliche Unterstützung gefördert hat, möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank auszusprechen mir erlauben. Ebenso fühle ich mich Herrn Assistenzarzt Dr. Roloff für seinen vielfachen Beistand in Rath und That dankbarst verpflichtet.*)

*) Obige Arbeit ist bereits Ende des Jahres 1892 der medic. Fakultät zu Tübingen eingereicht und von ihr angenommen worden. Längere und wiederholte Erkrankung des Unterzeichneten hat die Publication bis jetzt hintangehalten. Inzwischen sind die Abhandlungen von Fraenkel-Troje (Zeitschrift f. klin. Medicin Bd. XXIV, 1893) und von Lubarsch-Falk (Virchow's Archiv Bd. CXXX IX, 1895) erschienen, welche obige Resultate Werneck de Aquilar's auf das vollkommenste bestätigen. Wenn Falk, um die Bedeutung seiner Arbeit zu verstärken, bemerkt, dass ich für meinen Satz, dass alle und jede Tuberkel-

Erklärung der Abbildungen.

Zu Fall I (A) **Tafel 1:** Leitz, Obj. 4, Oc. 4. — Conglomerat von Peribronchialtuberkeln. Leukocytäre Infiltration am Rande der einzelnen Tuberkel. Die um das Bronchiallumen (Br.) herumliegenden zelligen Wucherungen enthalten dichte Fibrinnetzbildungen, die mehr peripher von den letztgenannten gelegenen Tuberkel enthalten nur spärliche Fibrinbeimengungen, oft in allernächster Nähe der Langhans'schen Riesenzellen (RZ.) Die diesem tuberkulösen Heerde benachbarten Alveolen zeigen ganz normales Verhalten oder nur eine ganz leichte Wucherung des interstitiellen Gewebes.

Zu Fall II (31) **Tafel 2:** Leitz, Obj. 4, Oc. 5. — Miliartuberkel der Lunge mit stärkerer Anhäufung von weissen Blutkörperchen in der peripheren Zone und einer Langhans'schen Riesenzelle (RZ.). Der Tuberkel beherbergt sehr fein gewebte Fibrinfadenwerke, auch hier in unmittelbarster Nachbarschaft der Riesenzelle. In der Nähe des Tuberkels befinden sich zwei Gefässlumina.

Zu Fall V (23) **Tafel 3:** Leitz, Obj. 4, Oc. 4. — Confluirte Miliartuberkel der Lunge innerhalb einer strangförmigen Wucherung des interstitiellen Bindegewebes. Die Tuberkel sind so gut wie reine Epithelioidzellenbildungen und enthalten eine stattliche Anzahl von Langhans'schen Riesenzellen (RZ). An der Peripherie dieses langgestreckten Tuberkelconglomerates finden sich zarte, spärliche Flechtwerke

---

bildung aus einer Combination von productiven und exsudativen Entzündungsprocessen hervorgehe, den Beweis schuldig geblieben sei und erst er ihn erbracht habe, so irrt er sich. Jeder pathologische Histolog, der meine Arbeit: „Die Histogenese des tuberkulösen Processes" näher kennt, wird zugeben, dass darin der Beweis für meine obige Behauptung mit aller mit den damaligen Hilfsmitteln möglichen Deutlichkeit und Sicherheit enthalten ist. Die Weigert'sche Fibrinreaction konnte ich freilich damals nicht verwerthen, da sie noch nicht erfunden war; aber ich glaube, dass man dieser ausgezeichneten Methode nicht Unrecht thut, wenn man es ausspricht, dass auch ohne sie die Erkennung entzündlicher Exsudationsprocesse möglich war und möglich ist! Insbesondere wird man kein Bedenken tragen, anzuerkennen, dass überall dort, wo weisse Blutkörperchen in Folge einer entzündlichen Alteration der Gefässwanderungen diese reichlich penetriren, stets auch fibrinhaltiges Plasma als sog. entzündliches Exsudat die betreffenden Gefässe verlässt und mit den emigrirenden Zellen die Gewebe infiltrirt. Diese entzündliche Zellemigration als einen integrirenden Factor der Reizwirkung der Tuberkelbacillen erwiesen zu haben, wird mir aber gewiss Niemand bestreiten wollen. Dieser Hauptsache gegenüber erscheint der genauere directe Nachweis des Fibrins in den tuberkulösen Producten von geringerem Belange. Erfreulich aber ist die diesbezügliche Uebereinstimmung der unter einander ganz unabhängigen Arbeiten von Werneck de Aquilar, A. Fraenkel-Troje und Falk-Lubarsch; der moderne „Dualismus", die scharfe Trennung von „proliferativen" und „exsudativen" tuberkulösen Producten dürfte damit für immer beseitigt sein. Baumgarten.

von fädigem Fibrin. Das interstitielle Bindegewebe der anliegenden Alveolen ist etwas gewuchert und verdickt.

Zu Fall VI (40) **Tafel 4:** Leitz, Obj. 4, Oc. 5. — Subacuter Miliartuberkel der Lunge von vorwiegend epithelioidem Charakter und nur spärlicherer Beimengung von leukocytären Elementen. Das Centrum des Tuberkels ist verkäst oder in Verkäsung begriffen. Unweit desselben liegt eine Riesenzelle (RZ.) mit partieller Verkäsung. Sowohl in der verkästen Centralpartie, als auch in der peripheren Zone des Tuberkels liegen bald dichter, bald zarter angeordnete Fibringeflechte von sehr deutlichem netzartigen Gefüge. Das umliegende Lungengewebe ist in interstitieller Wucherung begriffen.

Zu Fall 5 (L) **Tafel 5:** Leitz, Ob. 7, Oc. 5. — Submiliarer Lebertuberkel mit nur sehr spärlicher leukocytärer Infiltration. In der Mitte des Tuberkels findet sich eine Langhans'sche Riesenzelle (RZ.). Diese letztere wird von allen Seiten umgeben von einem äusserst zierlich gewebten Gespinnste von Fibrinnetzen, welche den Tuberkel fast nach allen Richtungen hin durchsetzen. Die Umgebung des Tuberkels ist völlig frei von Fibrineinlagerungen und besitzt normale Structur.

Zu Fall D (1) **Tafel 6:** Leitz, Obj. 7, Oc. 5. — Alveolarinfiltrate bei käsiger Pneumonie von einer noch nicht in Verkäsung begriffenen Stelle in der nächsten Umgebung eines grösseren verkäsenden Heerdes herrührend. Diese intraalveolären Infiltrate bestehen aus grossen, protoplasmareichen Zellen mit bläschenförmigen Kernen, welch' letztere nur schwache Färbung zeigen. Es finden sich in den Infiltraten auch Fibrinmassen von dichterem Gefüge und weisse Blutkörperchen mit dunkel gefärbten Kernen; die leukocytären Elemente treten jedoch gegenüber den sehr zahlreichen Zellen von epithelialem Charakter sehr in den Hintergrund. In einer Alveole befindet sich inmitten der genannten epithelialen und sparsameren leukocytären Elemente eine typische Langhans'sche Riesenzelle (RZ.) eingelagert.

[Ueber die Behandlung der mikroskopischen Präparate und sonstige Details wolle man den Text vergleichen.]

Literatur.

1) Orth, Ueber käsige Pneumonie. Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medicin. Festschrift zu Ehren Virchows. Berlin 1891, Hirschwald.
2) Baumgarten, P., Pathologische Mykologie. Braunschweig 1890, Bruhn.
3) Hauser, G., Ueber die Entstehung des fibrinösen Infiltrates bei der croupösen Pneumonie: Münchener med. Wochenschrift 1893, No. 8.
4) Hauser, G., Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibringerinnung: Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. L.
5) Ortner, N., Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien 1893, Braumüller.
6) Wesener, Ueber das Vorkommen der Tuberkelbacillen in den Organen Tuberkulöser: Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. XXXIV, 1884.

Combination der Weigert'schen Fibrinfärbung mit der Färbung auf Tuberkelbacillen.

Von

Dr. F. Roloff,

Privatdocent und I. Assistent am pathologischen Institut zu Tübingen.

Gelegentlich der vorstehenden Untersuchungen Dr. Werneck's habe ich versucht, eine Methode zu finden, die es gestattet, Tuberkelbacillen und Fibrin, bezw. nach Weigert färbbare Bacterien, in den gleichen Schnitten differenzirt zur Anschauung zu bringen, und schliesslich mit der nachstehenden Combination befriedigende Resultate erreicht. Ohne damit etwas wesentlich Neues proclamiren zu wollen, möchte ich das Verfahren doch kurz mittheilen, da es für einschlägige Untersuchungen sich wohl brauchbar erweisen wird, und ich aus der neuesten derselben, derjenigen von Falk (Virchow's Archiv Bd. CXXXIX, Heft 2) sehe, dass bisher kein Versuch der gleichzeitigen Darstellung der beiden Elemente, um deren Beziehungen es sich handelt, gemacht worden zu sein scheint.

Die Schnitte (am besten Celloidinschnitte aus Alkoholmaterial) werden 24 Stunden im Brutschrank mit Ziehl's Carbolfuchsin gefärbt, mit Ebner'scher Flüssigkeit entfärbt, mit 70% Spiritus abgewaschen und kommen dann auf mehrere Stunden in essigsaure Vesuvinlösung (Kahlbaum). Dann werden sie in Wasser und 70% Spiritus ausgewaschen, auf den Objectträger geklebt und nun wie gewöhnlich nach der Weigert'schen Methode gefärbt, wobei nur darauf zu achten ist, dass man das Anilin-Xylol recht lange einwirken lässt, weil sonst die Zellkerne blau gefärbt bleiben, anstatt, wie es beabsichtigt ist, braun zu erscheinen. Ist die Differenzirung gelungen, so sind die Kerne braun, Fibrin und die entsprechenden Bacterienarten blau, und die Tuberkelbacillen leuchtend roth. So viel ich bis jetzt beurtheilen kann, halten sich die Präparate sehr gut.

Untersuchungen über das Vorkommen von Streptokokken in Blut und inneren Organen von Diphtheriekranken.

Von

Robert Dahmer

approb. Arzt.

Obwohl der Löffler'sche ‚Diphtheriebacillus' sich in den letzten Jahren grosse Anerkennung als Erreger der epidemischen Diphtherie erworben hat, fehlt es doch auch heute noch nicht an Gegnern, die dem jetzt sogenannten ‚Diphtheriebacillus' entweder ganz seine spezifische Eigenschaft absprechen, oder ihm die von seinem Entdecker und andern Forschern zugesprochene Bedeutung als den alleinigen, ohne jede Mithilfe eines anderen Mikrobions wirksamen spezifischen Erreger der epidemischen Diphtherie nicht zugestehen. Der schärfste Kritiker des Bacillus, der seine Einwände am präcisesten formulirt, am wirksamsten vertheidigt hat, war s. Z. Baumgarten. Es muss allerdings sofort hinzugefügt werden, dass Baumgarten's Einwendungen gegen die Anerkennung des „Diphtheriebacillus" als spezifischen Krankheitsparasiten der Diphtherie in der Zeit vor dem Erscheinen der (späteren) Arbeiten von Löffler, von Roux und Yersin etc. und vor allem vor der Epoche der Behring'schen Serumtherapie, welche dem Diphtheriebacillus wesentliche neue Stützen hinzugebracht haben, geschrieben wurden.

Doch ist auch in allerneuester Zeit dem Bacillus ein sehr entschiedener Gegner in Hansemann erwachsen, welcher trotz der Entdeckung des mit Hilfe des ‚Diphtheriebacillus' gewonnenen ‚Diphtherie-Heilserums' die ätiologische Bedeutung dieses Bacillus für die menschliche Diphtherie, mit ähnlichen Gründen, wie s. Z. Baumgarten, anficht und mit Virchow und Baumgarten den Streptokokkus als das eigentliche nosogene Agens der Diphtherie in den Vordergrund stellt, wie auch Gustav Ricker neuerdings (Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1895, No. 2) auf Grund sehr gewichtiger Beobachtungen, wie er selbst sagt, „eine Lanze für den Streptokokkus contra Diphtheriebacillus gebrochen" hat. Wenn man sich aber auch auf Seite der Anhänger des Bacillus stellt, so lässt sich doch nicht

Anmerk. Obige Arbeit ist bereits Mitte des Jahres 1893 von der medicinischen Fakultät in Tübingen als Dissertation angenommen worden. Dem inzwischen wesentlich veränderten Stande der Diphtheriefrage ist durch einige nachträgliche Aenderungen des ursprünglichen Textes entsprochen worden.

Baumgarten.

verkennen, dass neben dem Löffler'schen Bacillus in vielen, wenn nicht den meisten oder allen Fällen von Diphtherie der „Streptokokkus" eine wichtige Rolle spielt. Da das pathogene Vermögen dieses letzterwähnten Mikrobions an sich über jeden Zweifel gestellt und seine Fähigkeit, Entzündungsprocesse vom Charakter „diphtheritischer" hervorzurufen, nach Baumgarten erwiesen ist*), so scheint es mir durchaus geboten, die Frage nach den Beziehungen dieses Streptokokkus zu dem Krankheitsprocess der Diphtherie durch weitere Untersuchungen zu verfolgen und möglichst klar zu legen, wie dies bereits von früheren Forschern: Löffler, Baumgarten, A. Fraenkel, Roux-Yersin, Thaon, Mitschel-Prudden, Escherich, Hoffmann v. Wellenhofen, Grancher, Netter, Tizzoni und Mircoli, Tangl, Beck u. A., deren einschlägige Arbeiten allen Fachgenossen als wohlbekannt vorausgesetzt werden dürfen und neuerdings in besonders gelungener Weise durch die oben schon erwähnten Untersuchungen von Ricker geschehen ist.

Bei meinen Untersuchungen habe ich mich darauf beschränkt, die Frage nach der Häufigkeit des Vorkommens der Streptokokken bei Diphtherie zu berücksichtigen, unbekümmert um das gleichzeitige Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der „Diphtheriebacillen", weil ja letztere Frage bereits vielfach anderweitig bearbeitet worden ist. Und zwar habe ich bei der Spärlichkeit der bisherigen Untersuchungen resp. Nachweise von Streptokokken im Blute und in den inneren Organen von an Diphtherie Gestorbenen, wesentlich diesen Punkt zum Gegenstand meiner Nachforschungen gemacht. Das Winter-Semester 1891/92 gab mir, als damaligen Coassistenten im pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses „am Urban" zu Berlin, Gelegenheit zu diesen Untersuchungen und ich spreche meinem damaligen Chef, Herrn Dr. G. Troje, an dieser Stelle sowohl für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für seine freundliche Anleitung und Unterstützung bei derselben meinen wärmsten und aufrichtigsten Dank aus. Alle zur Autopsie kommenden Fälle von Diphtherie, die auf dem Diphtheriepavillon der äusseren Station des Herrn Director Dr. Körte starben, wurden von mir nach dem angegebenen Plane auf Streptokokken untersucht. Um meiner Aufgabe möglichst vollkommen zu genügen, habe ich immer mindestens je zwei Gläschen Glycerin-Agar, oft auch Blutserum oder Agar-

*) Cf. Patholog. Mykologie, Capitel Diphtheriebacillus. (Die von mir als Belege hierfür angeführten „diphtheritischen" Entzündungen des Uterus (Endometritis diphtheritica) und des Endocardiums (Endocarditis diphtheritica) scheinen sich freilich von den Schleimhauterkrankungen bei genuiner Diphtherie auf den ersten Blick sehr verschieden zu verhalten. Doch sind die Unterschiede in Wirklichkeit nur gradueller, nicht essentieller Natur, ein Satz, den näher zu begründen ich für eine andere Gelegenheit aufspare. Baumgarten.)

Agar nebenbei, vom Herzblut aus dem linken Ventrikel, der Milzpulpa, dem Lungensaft, gleichviel ob die Lunge afficirt war oder nicht, und der Trachea, in einigen Fällen auch mit dem Saft einiger Lymphdrüsen beschickt. Die Section resp. diese Untersuchungen wurden stets innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Tode, meist am selben Tage, gemacht. Die Leichen wurden in einem kühlen Raum (10-12° C), dessen Boden stets von Wasser berieselt war, aufbewahrt. Was die Art und Weise der Section selbst anbetrifft, so wurde dieselbe derartig vorgenommen, dass der Brustkorb mit Seife und Wasser gereinigt, mit Spiritus entfettet und mit Sublimat 1 : 1000 gründlich desinficirt wurde[1]. Nach Entfernung des Sternums wurde das Pericard mit geglühter Pincette und Messer geöffnet, mit andern ebenfalls geglühten Instrumenten ein Schnitt in den linken Ventrikel gemacht, aus diesem dann mit geglühter Platinnadel Blut entnommen und in üblicher Weise die Gläschen beschickt. In ähnlicher Weise wurden Milz und Lungen geöffnet und mit dem Safte Culturen angelegt. Aus der Trachea impfte ich sowohl von der Oberfläche der Membranen als auch in der Art, dass mit einer Pincette die Membran etwas abgehoben wurde, und ich dann, von der hinteren Fläche derselben, zwischen ihr uud der eigentlichen Trachea etwas mit der Platinnadel abstrich und mit derselben Nadel 2-6 Gläschen beschickte.

Die Gläschen blieben während 18-24 Stunden im Brütofen bei 37° C. Dank der aufgewendeten Sorgfalt und der peinlichen Asepsis habe ich bei meinen sämmtlichen Aussaaten, die ca. 450 betragen, nur bei Fall 8 in dem einen Gläschen, mit Milzsaft beschickt, eine einzige Staphylokokkencolonie — im zweiten nichts —, und bei Fall 14 in einem Herzgläschen eine Schimmelpilzwucherung erhalten. In den mit Herz- und Milzblut beschickten Gläschen gingen in den positiven Fällen nur Streptokokken in Reincultur auf, in den mit Lungensaft beschickten in den meisten Fällen ebenfalls, manchmal mit einzelnen Staphylokokkencolonieen vermischt. In den Aussaaten aus der Trachea und den Tonsillen fanden sich in allen Fällen sowohl Streptokokken wie Staphylokokken in grosser Menge, oft die ganze Fläche bedeckend.

In einem Drittel der Fälle habe ich während der Tracheotomie direct von der lebenden Trachealschleimhaut Aussaaten gemacht und stets beide Eiterkokkenspecies, sowohl Strepto- wie Staphylokokken, erhalten. Von jeder Cultur wurden Deckglaspräparate angefertigt und theils mit Löffler's Methylenblau theils nach Gram gefärbt. Stäbchenförmige Bacterien, die mir öfter bei Präparaten von Culturen aus der Trachea auffielen, habe ich aus dem oben angegebenen Grunde nicht weiter verfolgt, besonders nicht ihre Culturen auf Virulenz oder Avirulenz gegen Meerschweinchen geprüft.

[1]) Meinem Freunde und Collegen H. Weltz, dessen Unterstützung ich mich hierbei zu erfreuen hatte, sage ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für seine überaus freundliche und aufopfernde Mühewaltung.

In der nachfolgenden Tabelle, in der ich meine bacteriologischen Befunde der Zeitfolge nach zusammengestellt habe, bedeutet

O Streptokokkus

+ Staphylokokkus, gleichgültig ob albus oder aureus

— negatives Resultat.

Tabelle.

№	Name	Alter	Herz	Milz	Lunge	Trachea	Bemerkung
1	Subel	6	—	—	O	O+	
2	Wolff	7	O	O	—	O+	
3	Jäkel	4	O	O	O	O+	
4	Kramer . . .	7	—	—	O	O+	
5	Riedel	4	—	—	O+	O+	
6	Purbst	1½	O	O	O+	O+	
7	Rose	6	—	—	O+	O+	
8	Ostermann .	5	—	+	O+	O+	
9	Kramer, W. .	9	—	—	O	O+	
10	Amedick . . .	3	—	—	—	O+	
11	Schmidt . . .	18	—	—	O	O+	
12	Knuth	3	O	O	O	O+	
13	Niehsel . . .	3	—	—	O	O+	
14	Fraase	7	— ?	—	O+	O+	Schimmelpilzwucherung
15	Poppe	6	O	O	O	O+	
16	Trinks	1	O	O	O+	O+	
17	Lipinski . . .	4	—	—	—	O+	
18	Wersig	2	O	O	O	O+	
19	Jundor	5	O	O	O	O+	
20	Krügerke . .	5	O	O	O	O+	
21	Lipinski, K. .	4	O	O	O+	O+	
22	Rückert . . .	6	—	—	O	O+	
23	Werner . . .	2	O	O	O	O+	
24	Mattinke . .	5	—	—	O	O+	
25	Wegner . .	2	—	—	O	O+	
26	Garbe	?	O	O	O	O	
27	Hetz	1	—	—	—	O	
28	Wohlgemut .	8	O	O	O+	O+	
29	Zahnke . . .	7	—	—	?	O+	Gläschen verstellt
30	Dockow . . .	3	O	O	O	O+	
31	Lonschynski.	4	O	O	O	O+	
32	Chelzer . . .	7	O	O	O+	O+	
33	Krüger	3	—	—	O	O+	
34	Piotrowski .	3	—	—	O	O+	
35	Demarker . .	5	—	—	O	O+	
36	Bergk.	1	O	O	O+	O+	
			17	17	30	36	

In Procentzahlen ausgedrückt, erhielt ich: 47% Reinculturen von Streptokokken aus Herzblut und Milz; 85% Streptokokken aus den Lungen, in 10 Fällen, also 28% vermischt mit Staphylokokken; in 100%, also in sämmtlichen Fällen neben dem sehr zahlreichen und häufigen Staphylokokkus albus et aureus den Streptokokkus aus der Trachea.

Ueberblicke ich die bisherigen Beobachtungs- und Forschungsresultate betreffend die ätiologische Bedeutung des Klebs-Löffler'schen Diphtheriebacillus einerseits, des Streptokokkus pyogenes (‚diphtheriae') andererseits für die „Diphtherie" und berücksichtige ich neben diesen von anderen Forschern erhaltenen Resultaten meine eigenen obigen Ergebnisse, so möchte ich dem derzeitigen Stand der Frage in folgenden Sätzen Ausdruck geben:

I. Der Diphtheriebacillus ist in keinem Falle von echter Diphtherie, selbst nicht bei den allerersten Anfangsstadien dieser Affection, allein, d. h. ohne Beimengung mit anderen Bacterien, besonders Streptokokken, in Reincultur gezüchtet worden.

II. Dem Streptokokkus pyogenes kommt wahrscheinlich bei der genuinen Diphtherie nicht eine subordinirte, sondern eine dem Diphtheriebacillus coordinirte Stellung zu.

III. Der Streptokokkus bewirkt in allerdings nicht zu häufigen Fällen primär und ausschliesslich Fälle von Rachendiphtheritis, die indessen wohl mit der genuinen „Diphtherie" nosologisch nicht gleichwerthig sind (A. Fraenkel's Fälle, manche Fälle von Rachendiphtheritis bei Scharlach, Masern etc.).

IV. Die leichteren Formen der echten „Diphtherie" beruhen auf der vorherrschenden, aber nicht absolut ausschliesslichen Einwirkung des Diphtheriebacillus, indem neben ihm stets, auch in diesen leichten Fällen, die Streptokokken vorhanden sind.

V. Die schweren Formen der echten Diphtherie sind wahrscheinlich immer Mischinfectionen von Diphtheriebacillen und Streptokokken, deren Gefährlichkeit nicht allein in der Combinirung der Action und der specifischen pathogenen Leistungen beider Mikrobien sondern auch in einer, durch den Streptokokkus bewirkten Virulenzsteigerung des Bacillus beruhen dürfte (Grancher, Barbier, Roux und Yersin).

VI. Der deletäre Einfluss, den der Streptokokkus an und für sich auf den klinischen Verlauf der Diphtherie ausübt, geht vor allem daraus hervor, dass derselbe in vielen Fällen — in meiner Untersuchungsreihe in fast 50% der Fälle — durch Invasion in die Blutbahn eine tödtliche Sepsis hervorruft[1].

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, nochmals meinem damaligen Chef, Herrn Dr. Troje, sowie Herrn Prof. Dr. A. Fraenkel, Director der inneren Abtheilung und Herrn Dr. Körte, Director der äusseren Station des städtischen Krankenhauses „am Urban" zu Berlin für die überaus freundliche Ueberlassung des Sections- und Arbeitsmaterials, und Herrn Prof. Dr. Baumgarten, Director des pathologischen Instituts zu Tübingen, für die liebenswürdige weitere Förderung meiner Arbeit meinen wärmsten und ergebensten Dank auszusprechen.

---

[1]) Obige Sätze kann ich nur unterschreiben; sie enthalten, meines Erachtens, einen klaren, wohlbegründeten Ausdruck des gegenwärtigen Standes der ätiologischen Seite der Diphtheriefrage. Baumgarten.

Beitrag zur Frage der intrauterinen Infection der Frucht mit Tuberkelbacillen.

Von

Dr. F. Henke,

I. Assistenzarzt am Pathologischen Institut in Tübingen.

Ich habe zuerst Bedenken getragen, die folgende Beobachtung bekannt zu geben, da ich mir wohl bewusst bin, dass ein gelungener Impfversuch bei nur einem Meerschweinchen für die in Rede stehende hochbedeutsame Frage der congenitalen Uebertragung der Tuberkulose nicht allzuviel bedeuten kann. Indess glaubte ich doch den mir gelungenen Nachweis von Tuberkelbacillen in den Bronchialdrüsen eines 4tägigen Neugeborenen kurz mittheilen zu sollen, da ich die Impfung des Meerschweinchens mit einem Stückchen Bronchialdrüse in, wie ich glaube, einwandsfreier Weise vorgenommen habe und damit, wenn auch nur bruchstückweise, ein neuer Beitrag geliefert wäre für das Vorkommen der congenitalen Uebertragung der Tuberkelbacillen. Es fordert jedenfalls auch dieser neue Befund dazu auf, das früher vielfach erfolglos gebliebene Suchen nach Tuberkeln und Tuberkelbacillen im Körper des Neugeborenen wieder aufzunehmen, wie dies ja auch beim Menschen, in ausgedehnter Weise und mit allen modernen Hilfsmitteln in neuerer und neuester Zeit von Birch-Hirschfeld, Schmorl, Lehmann u. a. mit Erfolg geschehen ist. Die von Baumgarten auch schon ohne diese Befunde, aus der menschlichen Pathologie seit Jahren mit Energie verfochtene Ansicht von der Häufigkeit der intrauterinen Uebertragung der Tuberkulose würde dadurch eine immer sicherere Grundlage und Bestätigung finden. — Meine Beobachtung ist die folgende. Am 11. Februar dieses Jahres ging dem Institut die Leiche des Kindes der 32jährigen A. M. aus der Frauenklinik [1] zu, das 4 Tage post partum gestorben war. Der beigegebene Zettel enthielt den Vermerk: Mutter tuberkulös. Die Untersuchung der Frau ergibt einen ausgesprochenen tuberkulösen Habitus, schwachen Thorax, schlechte Ernährung. Am Hals hat sie sehr ausgedehnte eingezogene Drüsennarben; die Drüsen seien früher von selbst aufgebrochen. Eine compakte Dämpfung ist auf den Lungen nicht nachzuweisen, dagegen ist über der linken Spitze deutliches mittelblasiges Rasseln zu hören. Die Claviculargruben sind eingesunken. Sputum ist nicht zu erlangen, aber schon

[1]) Herrn Professor Dr. v. Säxinger erlaube ich mir, für die gütige Ueberlassung des Falles meinen herzlichen Dank zu sagen.

die Drüsennarben am Hals lassen kaum eine andere Erklärung zu als die Annahme einer tuberkulösen Affection. An den inneren und äusseren Genitalien lassen sich tuberkulöse Veränderungen nicht nachweisen. Ueber den Vater des Kindes liess sich nichts Näheres eruiren. Die Placenta kam leider nicht zur Untersuchung. Im Geburtsjournal finden sich keine Bemerkungen, die auf eine auffällige makroskopische Tuberkulose der Placenta hinweisen könnten. Der Geburtsverlauf war normal. Das Kind wog 2770 g.

Die von mir vorgenommene Section ergab: Mittelkräftig entwickeltes Kind männlichen Geschlechts von 50 cm Länge. Starker Icterus neonatorum. Der Nabel und die Nabelgefässe zeigen keine pathologischen Veränderungen. Doppelseitige Pneumonie beider Unterlappen mit frischer fibrinöser Pleuritis (in den Fibrinbelägen finden sich sehr zahlreiche Fraenkel'sche Pneumokokken). Schwellung und Hyperämie der Milz und Leber. Harnsäureinfarcte der Nieren. Magen- und Darmtractus normal, ebenso das Gehirn. Nirgends lassen sich makroskopische Knötchen erkennen.

Ich verimpfte nun ein etwa erbsengrosses Stückchen einer makroskopisch ebenfalls unverdächtigen Bronchialdrüse vom Lungenhilus einem Meerschweinchen unter die Bauchhaut, von der Thatsache ausgehend, dass auch bei Kindern diese Drüsen der Lieblingssitz latenter Tuberkulose zu sein pflegen. Die Impfung geschah mit den üblichen Cautelen, die Impfstelle am Bauch wurde rasirt und abgewaschen, die kleine Wunde mit sterilisirter Seide geschlossen. Das Thier kam in einen frisch gereinigten Stall, der zuerst mit warmer Sodalösung gebürstet, nachher mit 1 : 1000iger Sublimatlösung gründlich desinficirt worden war. Die Bronchialdrüsen waren so klein, dass man von dem für die mikroskopische Untersuchung zurückbehaltenen Stückchen kaum Material zu einer weiteren Verimpfung zurückbehielt.

Nach 37 Tagen wurde das Thier mit Chloroform getödtet. Schon äusserlich fielen die stark vergrösserten und knollig sich anfühlenden Inguinaldrüsen auf und es fand sich an der Impfstelle ein kleines Geschwür mit harten Rändern und käsigem Grund. Die Section des Thieres ergab weiterhin in der nächsten Umgebung des Geschwürs 3 kleine Käseheerde in den Bauchdecken. In dem käsigen Eiter des Geschwürsgrundes und diesen kleinen Käseheerden (wohl in Verkäsung übergegangene kleine Lymphdrüsen) finden sich sehr zahlreiche Tuberkelbacillen. Die Inguinaldrüsen sind beiderseits etwa bis zu Bohnengrösse geschwellt, die der Impfstelle näheren etwas stärker, und erscheinen auf dem Durchschnitt gleichmässig weissgelb und central verkäst. Die Serosa des Peritoneums zeigt nur ganz vereinzelte graue Knötchen, das Netz ist stark verdickt und von Tuberkeln durchsetzt. Auch die Milz enthält weissliche Knötchen, die sich mikroskopisch als Tuberkel mit Bacillen erweisen. In der Leber lassen sich tuberkulöse Eruptionen mit Sicherheit nicht nachweisen: es finden sich einzelne kleine Haufen von Leukocyten aber ohne Bacillen zwischen ihnen. Die Lungen und Nieren sind frei

von Knötchen. Dagegen sind die periportalen und sternalen Lymphdrüsen geschwellt, auf der Schnittfläche gleichmässig weissgelb und enthalten mikroskopisch reichliche Tuberkel mit Bacillen. Verkäste Stellen finden sich in ihnen keine.

Wir haben also das typische Bild der Impftuberkulose der Meerschweinchen bei subcutaner Application und die angegebenen tuberkulösen Veränderungen im Meerschweinchenkörper stimmen wohl mit dem überein, was man 5 Wochen nach der Inoculation findet. Auch kann es nach diesem Befund keinem Zweifel unterliegen, dass die Tuberkulose bei dem Meerschweinchen von der Impfstelle und dem verimpften Bronchialdrüsenstückchen ausgegangen ist. Wir finden ein tuberkulöses Geschwür an der Impfstelle mit Bacillen, in der allernächsten Umgebung derselben sind kleine Verkäsungsheerde ebenfalls mit reichlichen Bacillen vorhanden. Die Inguinaldrüsen sind durch und durch tuberkulös, central in Verkäsung begriffen und stellen mit den Verkäsungsheerden an der Impfstelle die ältesten tuberkulösen Eruptionen dar. Erst vor ganz kurzer Zeit wurde wieder von Cornet[1] auf die bekannte Thatsache hingewiesen, dass die Tuberkulose immer an den Eingangspforten in den Organismus und den nächstgelegenen Lymphdrüsen die ersten und fortgeschrittensten Veränderungen hervorruft. Das trifft hier absolut zu und es ist danach wohl, nach dem Befund an der Impfstelle und dem Umstand, dass hier und in den benachbarten Inguinaldrüsen (der regelmässige Befund bei subcutaner Impfung am Bauch mit tuberkulösem Material bei Meerschweinchen) die ältesten tuberkulösen Veränderungen sich finden, als sicher ausgeschlossen zu erachten, dass es sich bei dem Thier um eine spontane angeborene oder eine Fütterungstuberkulose (Darmbefund negativ!) gehandelt haben kann. Man müsste da schon die sehr weit hergeholte Hypothese machen, dass durch das Trauma, das bei der Verimpfung des Gewebestückchens gesetzt wurde, eine in dem Thier schlummernde Tuberkulose wieder aufgerührt worden wäre und sich gerade an der Impfstelle localisirt hätte. Aber dafür hat man gar keine Anhaltspunkte, und dass bei einem Phtisiker eine zufällige Schnittwunde der Haut durch Infection von Innen heraus tuberkulös geworden wäre, dafür gibt es meines Wissens keine Beispiele, ebensowenig solche bei Thieren. Zudem ist eine sichere spontane Tuberkulose unter dem Bestande unserer Meerschweinchen seit mehreren Jahren nicht beobachtet worden, mir selber ist eine solche in den fast 2 Jahren, die ich Assistent am Institut bin und in denen ich eine beträchtliche Zahl von Meerschweinchen verarbeitet habe, nie vorgekommen.

Das andere Bedenken, dass man gegen die Stichhaltigkeit des Impfexperiments erheben könnte, wäre das, dass die Impfstelle accidentell durch Tuberkelbacillen, die von Aussen zufällig irgendwie in die Wunde gekom-

[1]) Berliner klin. Wochenschrift 1895, No. 20: Die Prophylaxis der Tuberkulose und ihre Resultate.

men wären, mit Tuberkulose inficirt wurde. Absolut ist dieser Einwand natürlich schwer zu widerlegen, wenn man nur die grosse Verbreitung der Tuberkelbacillen in der Aussenwelt, die man schon durch die Sputa des Phthisikers als eine sehr ausgedehnte erachten muss, bedenkt. Uebrigens würde in dieser Beziehung keine viel grössere Sicherheit erreicht worden sein, wenn man mehrere Thiere geimpft hätte, da dieselbe Infectionsquelle, — in Betracht kommen wohl hauptsächlich die Hände des Experimentirenden und die Instrumente — alle treffen würde. Ich kann aber nur wiederholen, dass ich eben mit allen Cautelen, die man bei solchen Verimpfungen, vorzunehmen pflegt, vorgegangen bin. Die Instrumente werden in 5proc. Carbollösung vor dem Gebrauch desinficirt, meine Hände desinficire und wasche ich stets genügend vor solchen Manipulationen. Das Thier kam in einen frischgereinigten, vorher nicht benützten Stall, der auch mit Sublimat über 1 Stunde desinficirt worden war. An die Möglichkeit einer Luftinfection ist kaum zu denken, virulente Tuberkelbacillen sind, wenigstens meines Wissens, bisher frei nie in der Luft gefunden worden. So möchte ich es doch in hohem Grade für unwahrscheinlich halten, dass eine accidentelle Infection der Impfwunde bei dem Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen erfolgt ist. Diese Annahme für absolut unmöglich zu erklären, soll nicht behauptet werden, aber ich habe keinen Anhaltspunkt für dieselbe. Dagegen möchte ich es nach dem oben Ausgeführten für durchaus ausgeschlossen halten, dass es sich bei dem Meerschweinchen um spontane Tuberkulose gehandelt hat.

Nach dem Ausfall dieses Impfversuchs wäre es also im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, dass in den Bronchialdrüsen dieses nur 4 Tage alt gewordenen Kindes einer tuberkulösen Mutter lebende Tuberkelbacillen sich befunden haben, die im Stande waren, ein empfängliches Thier zu inficiren und man kann nicht anders annehmen, als dass die Tuberkelbacillen durch congenitale Uebertragung in den kindlichen Körper gelangt sind [1]. Von Tuberkulose habe ich sonst in dem Körper des Kindes bei aufmerksamem Suchen nichts finden können. Eine weitere kleine Bronchialdrüse habe ich in Serienschnitte zerlegt, aber in keinem Schnitt Tuberkel oder Tuberkelbacillen auffinden können. Auch in den Lungen waren nur die pneumonischen Veränderungen bei der mikroskopischen Untersuchung zu constatiren, keine Andeutungen von Tuberkeln und keine Tuberkelbacillen.

---

[1]) Denn dass das Kind während seines 4 Tage dauernden Lebens, die es nicht in einer Phthisikerwohnung, sondern in den in hygienischer Beziehung besonders günstig ausgestatteten Räumen der neuen Tübinger Frauenklinik zugebracht hat, durch Inhalation von Tuberkelbacillen in einer Menge sich inficirt habe, dass deren Anwesenheit schon in den benachbarten Drüsen nachweisbar geworden wäre, ist doch zu unwahrscheinlich. Ueberhaupt ist es ja sogar durch directe trockene Verstäubung tuberkulöser Sputa bisher nicht gelungen, eine Inhalations-Tuberkulose der empfänglichsten Thiere hervorzurufen.

Ganz vereinzelt steht dieser zunächst etwas überraschende Nachweis von Tuberkelbacillen im Körper des Neugeborenen ohne tuberkulöse Veränderungen nicht da. Birch-Hirschfeld und Schmorl[1], gewiss competente Untersucher, haben ebenfalls in mehreren Organen eines Neugeborenen einer an Miliartuberkulose verstorbenen Mutter Tuberkelbacillen gefunden — in der Leber auch mikroskopisch — ohne tuberkulöse Veränderungen der betreffenden Organe auch bei der mikroskopischen Untersuchung nachweisen zu können. Die Bronchialdrüsen wurden nicht besonders untersucht. Ebensolche Befunde berichten Thiercelin und Londé[2] in 2 Fällen, in neuester Zeit zwei weitere Schmorl und Kockel[3]; überall wurden durch das Impfexperiment Tuberkelbacillen nachgewiesen, nur selten mikroskopisch, eine anatomisch nachweisbare Tuberkulose wurde aber vermisst. Und auch im Thierexperiment bei Verimpfung von Organtheilen des Foetus tuberkulöser Kaninchen macht z. B. Cavagnis[4] dieselbe Erfahrung. Honl[5] bezeichnet diese Fälle als solche, wo sich das betr. Individuum nur in einem „bacillären Status", wie er sich ausdrückt, befindet. In meinem Falle ist freilich auch der mikroskopische Nachweis der Tuberkelbacillen im Körper des Neugeborenen nicht direct gelungen; allein wie leicht vereinzelte Tuberkelbacillen auch dem genauen Untersucher entgehen können ist ja bekannt, und auch Birch-Hirschfeld, der zwar in der Leber ganz vereinzelte Bacillen gefunden hat, aber nicht in den anderen mit positiven Erfolg verimpften Organen, weist noch besonders auf das wenig Befremdliche dieser Erfahrung hin. Auch habe ich natürlich nicht dieselbe kleine Bronchialdrüse von etwa Erbsengrösse, die ich verimpft habe, auch mikroskopisch auf Bacillen untersuchen können. Endlich könnte es sich gar nicht unwahrscheinlicher Weise auch um Sporen der Tuberkelbacillen gehandelt haben, die sich in bis heute noch unbekannter Form in der Bronchialdrüse verborgen haben konnten und die dann in dem ihnen zusagenden Nährboden, dem lebenden Meerschweinchenkörper, wieder zum Auskeimen gelangt sind und dann leicht auch mikroskopisch nachzuweisen waren.

Während bis vor kürzerer Zeit Fälle sicher angeborener Tuberkulose der allerersten Lebenstage, wo eine nachträgliche Inhalationstuberkulose unmöglich anzunehmen war, beim Menschen nicht vorlagen, hat in neuerer Zeit die Annahme des Vorkommens der congenitalen Uebertragung der Tuberkulose in einigen zweifellosen Fällen eine sichere Stütze erhalten. Man

---

[1]) Ziegler's Beiträge Bd. IX p. 428: Uebertragung von Tuberkelbacillen aus dem mütterlichen Blut auf die Frucht.

[2]) Citirt nach Lehmann, Berl. klin. Wochenschr. 1894, No. 28.

[3]) Ziegler's Beiträge Bd. XVI, Heft 2.

[4]) Baumgarten's Jahresbericht II, 1886, p. 205.

[5]) Bulletin international der ‚Kaiser Franz Joseph Academie der Wissenschaften' in Prag 1894.

braucht nun nicht mehr bloss auf die positiven Ergebnisse der Thierversuche von Maffuci, de Renzi und Gärtner zu verweisen oder auf die immer grösser werdende Zahl von analogen Beispielen aus der Veterinärpathologie[1], sondern auch die menschliche Pathologie verfügt jetzt über einige einwandsfreie Fälle angeborener Tuberkulose beim Menschen. Ausser den oben angeführten Fällen des Nachweises von Tuberkelbacillen im Körper des Neugeborenen von einem oder nur sehr wenigen Lebenstagen, denen noch der Fall von Landouzy[2] anzureihen wäre, dem es gelang, Meerschweinchen mit den Organtheilen eines 5monatlichen Foetus einer tuberkulösen Mutter erfolgreich zu inficiren, sind jetzt auch solche mitgetheilt worden, wo sich schon Tuberkelknötchen gebildet hatten.

Absolut beweisend ist der Fall von Lehmann[3], der in den Organen des Kindes einer an Miliartuberkulose verstorbenen Mutter, besonders auch in den Drüsen typische Tuberkel mit Langhans'schen Riesenzellen und Tuberkelbacillen gefunden hat. Diese können doch sicher nicht extrauterin durch Inhalation in den 24 Stunden des extrauterinen Lebens herangewachsen sein. Ganz sicher, wenn auch ohne Bacillennachweis, ist der Befund eines Käseheerdes in einem Wirbelkörper der Halswirbelsäule bei einem todtgeborenen Kinde durch Baumgarten und Roloff[4]. Eine weitere Beobachtung miliarer bereits in Verkäsung begriffener Tuberkel mit vielen Bacillen in Leber, Lungen und Milz wird von Jvan Honl[5] mitgetheilt bei einem Kinde von 15 Tagen. Noch weniger als in dem letzterwähnten Fall ist die Wahrscheinlichkeit einer extrauterin erworbenen Tuberkulose zuzugeben in einem neuen Fall von Schmorl[6], der bei einem 12 Tage post partum verstorbenen Kinde eine totale Verkäsung und teilweise Verkalkung der Nebennieren konstatiren konnte, auf welch' letztere hinweisend der Autor mit Recht die Möglichkeit bestreitet, dass in der kurzen Frist von 12 Lebenstagen solche tuberkulöse Einschmelzungen mit retrograden Metamorphosen zu Stande kommen können. Auch ist es erwiesen, dass immer an der Eintrittsstelle der Tuberkelbacillen in den Körper ein tuberkulöser Affect statthaben muss. Die Lungen, der Darm und der ganze übrige Körper wurden aber frei von Tuberkulose gefunden.

Besonders interessant für unsere Beobachtung ist die Angabe von Lehmann, dass er bei seinem oben erwähnten zweifellosen Fall angeborener

---

[1]) Zwei neue, genau beschriebene Fälle von Kockel und Lungwitz Ziegler's Beiträge Bd. XVI, 1894, Heft 2.

[2]) Baumgarten's Jahresbericht VIII, 1891, p. 794.

[3]) Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 28.

[4]) Baumgarten ‚Ueber experimentelle congenitale Tuberkulose': Arbeiten aus dem Tübinger Pathologischen Institut Bd. I, Heft 2.

[5]) l. c.

[6]) Zieglers's Beiträge Bd. XVI, 1894, Heft 2 p. 338.

Tuberkulose mit die ältesten tuberkulösen Affecte in den Drüsen, den periportalen und peribronchialen, gefunden hat. Das beweist, dass es gar nicht nöthig ist, die so häufig isolirte vorkommende Bronchialdrüsentuberkulose, besonders bei Kindern, als eine local gebliebene Manifestation weniger inhalirter und in den nächstgelegenen Drüsen abgelagerter Tuberkelbacillen aufzufassen, sondern dass die Lymphdrüsen des Leberhilus, aber auch die der Lungen, in die weiterhin ein Theil des Nabelvenenbluts von der Mutter her gelangt, schon frühzeitig, jedenfalls intrauterin von den Tuberkelbacillen invadirt werden können. Auch Birch-Hirschfeld und Schmorl heben hervor, dass sie gewissermaassen die Bacillen auf ihrem Wege von den Blutgefässen bis in die Lymphdrüsen durch die Lymphwege hindurch verfolgen konnten und citiren Gärtner, der vermuthet, dass „bei fötaler hämatogener Infection die Bacillen aus dem Blutkreislauf in die Lymphgefässe gedrückt werden". Besonders auffallend ist auch das frühe Befallenwerden der Bronchialdrüsen in den bekannten Fällen von Browier und Malvoz (8monatlicher und 6 Wochen alter Rindsfoetus), wo die Lungen frei von Tuberkulose waren, während die Drüsen am Lungenhilus zu mächtigen tuberkulösen Paketen geschwollen waren. Dieselben Erfahrungen an Thieren hat auch di Renzi bei seinen Vererbungsversuchen gemacht, wo die erzielten Jungen tuberkulöser Eltern in mehreren Fällen eine ausgedehnte Tuberkulose der Drüsen, besonders auch der bronchialen (mit Tuberkelbacillen) darboten, ohne jegliche auffindbare Tuberkulose anderer Organe. Solche Beobachtungen sind sehr geeignet die erfahrungsgemässe Prädilection der Bronchialdrüsen für Tuberkulose nicht nothwendig auf Inhalation von Bacillen in die Lungen und ihre Ablagerung in den nächstgelegenen Lymphdrüsen, den Drüsen der Lungen, zu beziehen, sondern es ist die Möglichkeit eröffnet, dass es sich beim Menschen vielleicht nicht zu selten ebenso verhält wie bei den di Rienzi'schen Thieren, dass Tuberkelbacillen, die durch das Nabelvenenblut in den Körper der Frucht gelangen, mit Vorliebe die Lymphgefässe aufsuchen und sich weiterhin in den Lymphdrüsen, deren Wurzelgebiet die betr. Lymphgefässe bilden, festsetzen.

Eine andere Frage ist die, in welche Zeit man den Uebergang der Bacillen von der Mutter auf das Kind in unserem Falle zu verlegen hat. Wenn man die Ansicht von Marchand[1] auch für den Uebertragungsmodus der Tukelbacillen acceptiren wollte, der in einem von ihm beobachteten Fall von congenitalem Milzbrand den Zeitpunkt der Infection des Kindes am wahrscheinlichsten in den des Geburtsactes selbst verlegt, wo durch die Lösung der Placenta und die damit verbundenen Lädirungen der Zellen noch im letzten Moment eine Durchlässigkeit derselben für das inficirende Blut der Mutter zu Stande käme, so wäre es in unserem Falle sehr erklärlich, dass

[1]) Virchow's Archiv Bd. CIX p. 86.

die Bacillen in der kurzen Zeit von 14 Tagen, die das Kind gelebt hat, noch keine anatomisch nachweisbaren Veränderungen im kindlichen Körper hervorgerufen hätten. Allein die Infectiosität des Blutes einer Tuberkulösen dem einer Milzbrandinficirten gleichzusetzen, wäre trotz des weiter unten zu erwähnten Befundes von Tuberkeln im Blut bei chronischer Tuberkulose doch nicht wohl erlaubt. Jedenfalls ist es auch sehr wohl möglich, dass die Infection der Bronchialdrüsen des Kindes schon erheblich früher stattgehabt hat und dass die Bacillen dort auch noch längere Zeit hätten liegen bleiben können, ohne manifeste Tuberkulose zu erzeugen, wenn das Kind am Leben geblieben wäre. Dass das möglich ist und in vielen Fällen so sein wird, hat Baumgarten von Neuem in dem oben citirten Aufsatze[1] betont.

Auf die Frage, wie man sich die Infection des kindlichen Organismus zu denken hat, will ich hier nicht näher eintreten. Baumgarten hält die germinative (conceptionelle) Infection, das Eindringen von Bacillen in die Eizelle selbst nicht für unhäufig. Ich möchte hier nur auf den in neuerer Zeit mehrfach gemachten Befund von Tuberkulose der Placenta hinweisen, die früher für ein gegen Tuberkulose ganz immunes Organ gegolten hat. Es ist ja auch wohl begreiflich, dass in der Placenta bei nicht extra daraufhin gerichteter Untersuchung leicht vereinzelte Knötchen entgehen können. Aber die Zuhilfenahme des Thierexperiments zur Sichtbarmachung vereinzelter Bacillen und überhaupt ausgedehnte Untersuchungen von Placenten tuberkulöser Mütter, werden sicher weitere Ergebnisse haben und es wird nicht bei den wenigen als Raritäten bekannt gegebenen Befunden von Birch-Hirschfeld, Schmorl und Kockel, und Lehmann bleiben. Besonders interessirt, dass Lehmann[2] auch in einem Falle chronischer Tuberkulose der Mutter, nicht bei Miliartuberkulose, Tuberkel und Bacillen in der Placenta gefunden hat. Damit ist, besonders wenn solche Befunde sich wiederholen sollten, nicht nur für die doch relativ seltenen Fälle von Miliartuberkulose Schwangerer, sondern auch für die chronische Tuberkulose ein bestimmter Anhaltspunkt gegeben, die Annahme der Häufigkeit der congenitalen Uebertragung der Tuberkulose zu festigen. Dass die Placenta auch beim Menschen für Bacterien verschiedener Art durchgängig ist und dass diese auf die Frucht übergehen, ist eine unbestrittene Thatsache. Ich will nur an den sicheren Befund von Pneumokokken im Blut des Kindes einer an Pneumonie kurz vorher verstorbenen Mutter erinnern, den Birch-Hirschfeld[3] berichtet. Ich habe selbst vor Kurzem eine analoge Beobachtung für Streptokokken gemacht, die ich hier kurz mittheilen will.

---

[1]) l. c. p. 340.

[2]) Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 26.

[3]) Ueber die Pforten der placentaren Infection beim Foetus: Ziegler's Beiträge Bd. IX, 1891, p 389.

Eine 40jährige Frau, die nach dem Sectionsergebniss an einer Phlegmone des Thorax mit gleichseitiger eitriger Pleuritis — mit massenhaften Streptokokken im Exsudat — gestorben war, brachte 12 Stunden vor dem Tode ein frühgeborenes Kind zur Welt. In dem Herzblut des Kindes liessen sich durch die Cultur massenhafte Colonien von Streptokokkus pyogenes nachweisen. Zwei ähnliche Beobachtungen hat in der letzten Zeit auch Riecker[1] mitgetheilt.

Gegen die Annahme, dass es sich mit den Tuberkelbacillen ebenso verhalten möchte, hat man geltend gemacht, dass die Tuberkelbacillen nur selten im strömenden Blute kreisen. Dass das für die Miliartuberkulose auf keinen Fall zutrifft, haben die positiven Befunde von Tuberkelbacillen im Blut z. T. in grosser Zahl von Heller, Weichselbaum,[2] Meisels[2] (8 Fälle) und Lustig[2] ergeben. Es ist mir aber auch gelungen, in einem Fall von durchaus chronischer Tuberkulose Tuberkelbacillen im Herzblut nachzuweisen.

Die anatomische Diagnose in diesem Fall war: Chronische ulceröse Tuberkulose der Lungen, Cavernen in beiden Oberlappen. Fettige Entartung des Herzens, verrucöse Endocarditis der Valvul. Mitralis, Tricuspidalis und Aortica. Hydropericardium. Tuberkulöse Larynxgeschwüre, Amyloid der Nieren mit parenchymatöser Degeneration, Amyloidleber, Amyloid des Darms und frische Tuberkulose im Coecum, Tuberkulose der Bronchialdrüsen. Also eine chronische Phtise mit Amyloid, keine miliaren Eruptionen. Ich habe nun nicht nur in den obersten Schichten der endocarditischen Auflagerungen der Herzklappen sehr zahlreiche, sondern auch in einem kleinen Blutgerinsel, das den Excrescenzen auflag, gleich im ersten Präparat spärliche, aber unzweifelhafte Tuberkelbacillen gefunden[3].

Es müssen also in diesem Falle zeitweilig Tuberkelbacillen im Blutstrom gekreist haben, die an den endocarditischen Excrescenzen hängen ge-

---

[1]) Centralbl. für pathologische Anatomie 1895, No. 2.

[2]) Wiener med. Wochenschr. 1887, No. 12/13, No. 39/40 und No. 48.

[3]) Heller (Tageblatt der Naturforscherversammlung in Berlin 1886, p. 420) würde vielleicht diese Affection der Herzklappen für eine tuberkulöse Endocarditis angesprochen haben. Aber, wie in den 5 Fällen, die er auf der Naturforscherversammlung in Berlin mitgetheilt hat, lagen auch in meinem Fall die Bacillen nur in den allerobersten Fibrinschichten der endocarditischen Excrescenzen, nirgends in den inneren Theilen, ebenso wenig waren irgendwo in denselben Tuberkel oder Riesenzellen zu constatiren. Es war nur das mikroskopische Bild der einfachen subacuten Endocarditis mit schon theilweiser Organisation der Auflagerungen. Anderweitige Kokken liessen sich nicht mehr nachweisen, was ja bei einigermaassen chronischen Endocarditiden oft der Fall ist. — v. Recklinghausen und Grawitz haben denn auch in der Discussion unter dem Hinweis auf die Lagerung der Tuberkelbacillen nur in der obersten Schicht der fibrinösen Auflagerungen und das Fehlen sicherer anatomischer Tuberkel die Heller'schen Fälle nicht als echte Tuberkulose des Endocards gelten lassen.

blieben sind. Und auch zur Zeit des Todes oder kurz vorher muss eine erneute Ueberschwemmung des Blutes erfolgt sein, wie das Vorhandensein von Bacillen in dem frischen Gerinsel beweist.

Wenn also auch bei chronischer Tuberkulose im Blutstrom sich zeitweilig Tuberkelbacillen finden, — die häufigen secundären Knötchen in den Nieren der Leber etc., in diesen Fällen beweisen dies ja dasselbe — warum sollen sie nicht ebensogut, wie andere Bacterien das Filter der Placenta passiren, und auf die Frucht übergehen können. Ob dieser Durchtritt möglich ist ohne eine Tuberkulose der Placenta hervorzurufen, wäre eine weitere Frage, die noch zu beantworten wäre und vielleicht mit Hilfe des Thierexperiments entschieden werden könnte. Es hängt diese Frage eng zusammen mit der des noch immer nicht sicher klar gelegten Zusammenhanges der mütterlichen und kindlichen Bluträume in der Placenta. Wenn eine freie Communication nicht besteht, so müsste nach dem oben Ausgeführten bei der Passage der Placenta immer ein tuberkulöser Affect an den Zotten zu erwarten sein.

Die besondere Bedeutung meiner Beobachtung scheint mir darin zu liegen, dass es mir gelungen ist, in einem Fall von chronischer Tuberkulose der Mutter, mit grosser Wahrscheinlichkeit den Nachweis des Uebergangs der Tuberkelbacillen auf das Kind zu erbringen und die Anwesenheit derselben in den Bronchialdrüsen, die erfahrungsgemäss den Prädilectionssitz der latenten Tuberkulose auch im Kindesalter bilden, festzustellen. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von sicher erbrachtem Nachweis von Tuberkeln oder Tuberkelbacillen im Körper des Neugeborenen oder der Frucht waren fast alle[1] solche, wo es sich um Miliartuberkulose der Mutter oder seltener um tuberkulöse Endometritis gehandelt hat. Da nun aber die Miliartuberkulose bei Schwangeren, noch weniger die tuberkulöse Endometritis zu den alltäglichen Erkrankungen gehört, so beweisen diese Beobachtungen allerdings mit Sicherheit das Vorkommen der congenitalen Uebertragung der Tuberkelbacillen, können aber die Annahme der Häufigkeit dieses Uebergangsmodus, der directen Vererbung der Bacillen, nicht erklären. Dagegen steht nach meiner bis jetzt vereinzelten Beobachtung zu erwarten, dass bei ausgedehnten Untersuchungen auch in Fällen chronischer Tuberkulose, die sich besonders auf die genaue Untersuchung der Placenten und von den kindlichen Organen ausser der Leber, auch auf die Lymphdrüsen würden zu erstrecken haben, die Fälle congenitaler Uebertragung der Tuberkelbacillen nicht mehr bloss als pathologisch-anatomische Curiosa anzusehen wären

[1]) Der Fall von Landouzy ist mir leider nicht im Original zugänglich gewesen und aus dem Referat ist nicht zu ersehen, ob es sich um Miliartuberkulose der Mutter gehandelt hat. Dagegen hat in dem Falle von Baumgarten-Roloff die Mutter keinenfalls an Miliartuberkulose gelitten, sondern wurde in der gewöhnlichen Zeit nach der Niederkunft gesund aus der Klinik entlassen.

sondern als Beispiele des häufigsten Modus der Erwerbung der Tuberkulose beim Menschen. Dass auch Fälle von extrauteriner Erwerbung vorkommen, soll nicht in Abrede gestellt werden. Es würde dann zu der von Honl[1] vorgeschlagenen Aenderung des Eberth'schen Satzes: „Der Mensch erbt die Tuberkulose nicht, er erwirbt sie nur" in: „Der Mensch erwirbt zwar die Tuberkulose, aber er erbt sie auch" der Zusatz erlaubt sein: und zwar ist das Letztere das Gewöhnliche.

[1]) l. c.

Tübingen, den 15. Juni 1896.

Beitrag zur Bacteriologie der acuten primären Cerebrospinalmeningitis.

Von

Dr. F. Henke,

I. Assistenzarzt am Patholog. Institut in Tübingen.

Mit einer Abbildung.

Die Annahme, dass eine klinisch durch einen charakteristischen Symptomencomplex als Einheit gekennzeichnete Infectionskrankheit, auch ätiologisch sich einheitlich darstellen müsse, also immer denselben bacteriellen Erreger aufweist, erfährt wie bei manchen anderen Krankheitsbildern auch eine Ausnahme bei der acuten, primären, nicht tuberkulösen Meningitis cerebrospinalis. Während jetzt bei einer noch typischer verlaufenden Infectionskrankheit, der croupösen Pneumonie, die Wagschale sich sehr zu Gunsten nur eines Erregers, des Pneumokokkus Fraenkel-Weichselbaum zu neigen scheint[1], machen sich in der Bacteriologie der primären acuten Meningitis noch immer mehrere, im Wesentlichen allerdings auch nur zwei Erreger den Rang streitig.

Freilich überwiegt ein Befund bedeutend sowohl bei der bacteriologischen Untersuchung von Fällen bei wirklich epidemischer Erkrankung als bei Fällen von sog. sporadischer acuter Cerebrospinalmeningitis, nämlich der Befund des Pneumokokkus Fr.-W., angeblich[2] in 60-70 % der Fälle. Auch die neue klinische Bacteriologie von Levi-Klemperer (Berlin 1894) gibt an: „am häufigsten findet man bei Meningitis den Diplokokkus lanceolatus Fraenkel, der als der hauptsächlichste Erreger der epidemischen Meningitis anzusehen ist". Dagegen hat in neuerer Zeit Jäger[3] auf

[1]) Freilich sind bei lobärer Pneumonie auch wieder neue Mikroorganismen beschrieben worden, so von Marchand ein neuer Kapselbacillus (Sitzungsber. der Gesellsch. zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften in Marburg; Referat: Centralbl. für Bacteriologie Bd. XV, 1894, p. 428).

[2]) Vielleicht wird sich ein noch höherer Procentsatz zu Gunsten des Pneumokokkus Fr.-W. herausstellen, wenn man nur die bacteriologisch genau untersuchten primären Meningitiden rechnet. Ich weiss nicht, ob Jäger und ebenso Heim (Lehrbuch der bacteriol. Untersuchung und Diagnostik 1894) nach Netter (France médicale 1889, no. 64) citiren, der unter 45 Fällen von primären und secundären Meningitiden unter einander, dieses Verhältniss für den Pneumokokkus findet. Bei den secundären Meningitiden überwiegen aber sehr die pyogenen Kokken, wenn auch Pneumokokken gelegentlich auch in diesen Fällen gefunden wurden.

[3]) Zeitschr. f. Hygiene Bd. XIX, 1895, Heft 2 p. 351.

Grund bacteriologischer Untersuchungen bei einer Epidemie in den Garnisonen Stuttgart und Ludwigsburg während des Jahres 1893 und 94, den Diplokokkus intracellularis Weichselbaum in mehreren Fällen gefunden und ihn als den wahren Erreger der wirklich epidemischen Cerebrospinalmeningitis angesprochen. Dieser Mikroorganismus wurde ausser von Weichselbaum[1] selbst in 6 Fällen, die er aber als sporadische auffasst, auch von verschiedenen anderen Untersuchern[2] in einzelnen Fällen gefunden. Weiterhin haben Bonome[3] und Foà[4] besondere Meningokokken als specifische Erreger beschrieben, Streptokokkenarten, die wohl, wie Bordoni-Uffreduzzi schon gebührend in der sich länger hierüber hinziehenden Polemik[5] betont hat, nur als inconstante Abarten des Pneumokokkus Fr.-W. zu betrachten sind. Ich werde darauf zurückzukommen haben.

Neben diesen bei der primären, nicht tuberkulösen Cerebrospinalmeningitis am häufigsten gefundenen Erregern figuriren noch einige seltener gefundene Mikroorganismen, die mir aber viel weniger legitimirt erscheinen. Zunächst der von Neumann und Schäffer[6] in einem Fall gefundene Pseudotyphusbacillus, der nach der Beschreibung eine weitgehende Aehnlichkeit mit dem Bacterium coli commune[7] besitzt und den auch Netter (l. c.) in einem weiteren Fall antraf, dann auch der Streptokokkus pyogenes, von Netter in zwei Fällen von scheinbar primärer Meningitis[8], gefunden.

---

[1]) Fortschritte der Medicin 1887, No. 18 und 19.

[2]) z. B. in neuerer Zeit von Finkelstein „Zur Aetiologie der Meningitis cerebrospinalis" Charité-Annalen XX. Jahrgang, 1895.

[3]) Ziegler's Beiträge Bd. VIII, 1890, p. 377.

[4]) Zeitschrift für Hygiene Bd. XV, 1893, p. 369, Deutsche med. Wochenschr. 1889, No. 2.

[5]) Vergl. hierüber Baumgarten's Jahresbericht 1886-1891.

[6]) Virchow's Archiv Bd. CIX.

[7]) Ich kann mich des Verdachtes nicht erwehren, dass dieser ganz vereinzelte Befund vielleicht auf einer postmortalen oder noch wahrscheinlicher agonalen Einwanderung des Bact. coli commune in die Meningen beruhen möchte. Ich habe in zwei Fällen, wo von Meningitis keine Rede war, in der Meningealflüssigkeit bei streng aseptischer Entnahme das Bact. coli commune angetroffen. Die Leichen wurden in diesen Fällen 24 und 10 Stunden p. m. untersucht, in dem Schäffer-Neumann'schen Fall geschah die bacteriologische Untersuchung noch später. Ich werde auf diese interessanten Befunde in Bälde im Zusammenhang zurückkommen. Ich glaube, dass viele Bacterienbefunde in allen möglichen Organen einer agonalen oder postmortalen Einwanderung von Bacterien besonders des Bact. coli vom Darm aus ihre Existenz verdanken.

Vergl. Beco: Annales de l'Institut Pasteur 1895 und schon früher Würtz und Hermann: Archives de médecins exp. 1891. Die analogen Befunde von Roux (Centralbl. für Bact. Ref. Bd. V p. 736) und Adenot (Ref. ebenda Bd. VI, p. 679) wären vielleicht ebenso zu beurtheilen.

[8]) Auch von Scherer (Centralbl. für Bacteriol. Bd. XVII, 1895, No. 13/14)

Jäger (l. c.) glaubt nun zwischen diesen Erregern so trennen zu sollen, dass der von ihm und Weichselbaum gefundene Diplokokkus intracellularis der Erreger der seuchenhaft auftretenden Cerebrospinalmeningitis wäre, während die Fälle von sogen. sporadischer Cerebrospinalmeningitis auf der Infection mit Pneumokokken, resp. den anderen seltener gefundenen Mikroorganismus beruhen sollten. Den häufigen Befunden früherer Untersucher gegenüber, die auch bei wirklich epidemischer Cerebrospinalmeningitis den Pneumokokkus Fr.-W. gefunden haben, macht Jäger geltend, dass der Pneumokokkus wohl in vielen Fällen nur secundär neben dem Diplokokkus intracellularis vorhanden gewesen sei, der wegen seiner oft schweren Auffindbarkeit übersehen wurde. Warum dann aber gerade der wohl legitimirte Pneumokokkus Fr.-W. der secundäre und der angenommenerweise übersehene Diplokokkus intracellularis der wahre Erreger in diesen Fällen gewesen sein soll, ist nicht recht einzusehen. Weichselbaum selbst (l. c.) hat viel früher hypothetisch gerade die entgegengesetzte Ansicht ausgesprochen, es möchten die wirklich epidemisch auftretenden Erkrankungen an primärer Meningitis dem Pneumokokkus ihre Entstehung verdanken, dagegen die sporadischen, wozu er auch die von ihm untersuchten Fälle rechnet, dem Diplokokkus intracellularis.

Bei diesen Differenzen, die noch über die Erreger der primären nichttuberkulösen Meningitis bestehen, ist es von Interesse, besonders auch die sporadischen Fälle, wie Jäger mit Recht hervorhebt, weiterhin genau bac-

---

neuerdings wieder, wird Netter citirt, dass er in 4 Fällen von primärer Cerebrospinalmeningitis den Streptokokkus pyogenes gefunden habe. Auf eine Anfrage war Herr Professor Netter in Paris so liebenswürdig, mir zu antworten, dass er im Ganzen in 7 Fällen bei Meningitis den Streptokokkus pyogenes gefunden hat. Davon gehören aber sicher 5 Fälle nicht hierher, weil es sich sicher um secundäre Meningitiden handelte. Einmal ging die Meningitis von einer Otitis media aus, in einem zweiten Falle trat die Meningitis auf après pneumonie suppurée, im 3. Falle ging ein Trauma voraus (Revolverschuss in den Schädel). Der 4. Fall war das neugeborene Kind einer an puerperaler Sepsis zu Grunde gegangenen Mutter, im 5. Fall bestand gleichzeitig allgemeine Sepsis, doppelseitige Pleuritis und Pericarditis. Nur die zwei restirenden Fälle wären vielleicht für das Vorkommen von primärer Streptokokkenmeningitis zu verwerthen. Herr Professor Netter spricht sich aber über diese Fälle nicht näher aus, er sagt nur, er habe den Streptokokkus pyogenes ausser in den erwähnten Fällen auch gefunden 1) bei einem Kind von 3 Wochen (Aetiologie unbekannt) und 2) bei einem weiteren Kind, in diesem Fall macht er gar keine näheren Angaben. Der Fall von Beck (Zeitschr. f. Hygiene Bd. XV, 1893, p. 359) gehört auch nicht hierher, weil die Meningitis hier nachweislich von einem Streptokokken-Tonsillarabscess ausging. Auch in dem einen Fall von Neumann und Schäffer (Virchow's Archiv Bd. CIX) ist es nicht zu ersehen, ob es sich sicher um eine primäre Meningitis handelt. Ein ganz sicherer Fall von primärer acuter Meningitis, hervorgerufen durch den Streptokokkus pyogenes existirt demnach nicht.

teriologisch zu untersuchen und die ohne jede Complication, speciell ohne pneumonische Erkrankungen verlaufenden Fälle werden die beweisendsten sein. Drei solche Fälle habe ich Gelegenheit gehabt, genau bacteriologisch zu untersuchen.

Einer derselben bietet noch ein besonderes Interesse bezüglich der Differenzialdiagnose zwischen dem Streptokokkus pyogenes und dem Pneumokokkus Fr.-W., eine Frage, die sich mit dem Streit von Bonome und Foà gegen Bordoni-Uffreduzzi um die Besonderheit eines „Meningokokkus" eng berührt.

Der Fall ist schon von Jäger (l. c. Tabelle II p. 363 No. 14 Must. D.) erwähnt worden nach einer Notiz von mir an das Garnisonlazareth Tübingen, dessen Vorstand Herrn Ober-Stabsarzt Dr. Steiff ich für die Erlaubniss, den Fall bacteriologisch untersuchen zu dürfen, auch an dieser Stelle herzlichen Dank sage. Ich war damals zunächst nach den ersten Untersuchungen zu der Ansicht gekommen, dass die aus dem Exsudat der Meningen in diesem Fall gewonnenen Kokken mit dem Streptokokkus pyogenes identisch sein müssten, ich bin aber bei weiterer Untersuchung zu der Ueberzeugung gekommen, dass es sich doch nur um eine Varietät des Pneumokokkus Fr.-W. in diesem Fall handelt.

Der Fall ist wohl sicher zu den sporadischen Fällen zu rechnen; nur noch eine weitere Erkrankung erfolgte in demselben Bataillon, die in Genesung ausging. In einem benachbarten Dorf soll auch ein Fall vorgekommen sein, über den Näheres nicht zu ermitteln war, jedenfalls herrschte zur Zeit keine eigentliche Epidemie in Tübingen.

Der Verlauf der Erkrankung war ein ziemlich protrahirter, die Krankheit zog sich fast über einen Monat hin. Sie betraf den 23jährigen Musketier D., der ausserdem Erscheinungen von frischer Lues darbot. Der Beginn der Krankheit war ein sehr plötzlicher, gleich mit hohem Fieber und Schüttelfrost einsetzend, der Verlauf der typische einer cerebrospinalen Meningitis. Auf den Lungen war nichts nachzuweisen. Der Opisthotonus war extrem ausgebildet, gegen das Ende war der Kopf fast in einem rechten Winkel rückwärts gebeugt; sehr ausgesprochen war die Hyperaesthesie der Haut am ganzen Körper.

Die am 11. VII. 94 vorgenommene Section ergab eine ausgedehnte, serös-eitrige Meningitis der Convexität und Basis; Pons und Chiasma waren in dichte Exsudatmassen eingebettet, die Meningen an der Convexität diffus getrübt, ebenso die weichen Häute am Rückenmark hinunter bis zum unteren Theil des Brustmarks. Von Tuberkulose war weder hier noch irgendwo im Körper etwas zu constatiren. Die Seitenventrikel waren erheblich erweitert und mit reichlichem, Fibrinflocken-untermengtem trüben Exsudat erfüllt. In der Substanz des Gehirns, meist dicht unter oder noch in der Rinde gelegen, finden sich ausserdem mehrere über bohnengrosse speckige

Heerde, die auch mikroskopisch sich als Gummata erweisen. Von dem Befund an den übrigen Organen ist besonders zu erwähnen, dass die Lungen vollständig frei von pneumonischen Veränderungen befunden wurden, nur eine geringe Menge schaumigen Secrets fand sich in den Bronchen. Die Milz bot das Aussehen einer Infectionsmilz.

Sofort nach der Eröffnung der Schädelhöhle wurden unter den üblichen Cautelen Ausstriche auf Schräg-Glycerinagar angelegt und von dem Exsudat in einem sterilen Röhrchen aufgefangen zur weiteren Untersuchung im Laboratorium.

Im directen Ausstrichpräparat fanden sich nicht sehr zahlreiche Diplokokken, die auch bei Färbung mit Gentianaviolett mit vorsichtiger Differenzirung in schwacher Essigsäure, oder bei Carbolfuchsinfärbung deutliche Kapseln nicht aufwiesen; mehrfach traf man auch zwischen den Eiterkörperchen — in denselben gelagert fanden sich keine — auf kurze Ketten, durch paarweise hintereinander liegende Diplokokken gebildet. Deutliche Lanzettform war auch bei sehr starker Vergrösserung an den Kokken nicht wahrzunehmen. In Schnitten von Gehirn und Rückenmark liessen sich dieselben Kokken nach Gram oder Löffler, freilich in verschwindend geringer Anzahl in dem eitrigen Exsudat des Pia nachweisen[1].

Die Agarausstriche und Platten ergaben übereinstimmend in R.-C. feine, punktförmige, zarte Colonien, die auch auf dem Schrägagar bei dichter Lagerung nirgends confluirten. Die Colonien der Agarplatte nach 2 Tagen im Brutschrank sind rundlich oder oval, selten mehr unregelmässig, sie haben grösstentheils einen scharfen Rand und eine braune bis braungrüne Farbe. Bei stärkerer Vergrösserung ist eine leichte Granulirung zu erkennen. Einzelne Colonien haben einen mehr welligen Rand, bei starker Vergrösserung erweisen sich die kleinen Ausläufer als aus kleinsten Kettchen von Kokken bestehend, ein Bild, das sehr an die Abbildung erinnert, die Bonome (l. c. Ziegler's Beiträge Bd. VIII) von seinem Streptokokkus der Meningitis epidemica gibt (Taf. XXII, Figur 4). Mikroskopisch zeigten die Kokken von der Agarplatte meist kreisrunde Formen und bilden gelegentlich kurze Ketten. In neutraler Bouillon, die sich anfangs leicht trübt, am 2. oder 3. Tag aber unter Bildung eines feinkörnigen Sediments klärt, wachsen die Kokken zu langen Ketten aus, von mitunter 40-60 Gliedern.

Die Uebertragung von Schrägagar zu Schrägagar, in 2tägigen Abständen vorgenommen, gelang 3-4 Wochen, dann wurde das Wachsthum sehr spärlich und sistirte schliesslich ganz. Auffallend war das Wachsthum in Gelatine. Nach 4-5 Tagen, oft erst nach noch längerer Zeit nach der

---

[1]) Ich habe verschiedentlich die Erfahrung gemacht, dass gerade auch bei den Pneumokokken durch die Celloidineinbettung, die nöthig war, die Nachweisbarkeit der Kokken gelitten hat.

Impfung zeigten sich runde meist in der Tiefe des Impfstrichs gelegene Punkte, die nur ganz allmählich sich vergrösserten. Aber das Wachsthum war doch sehr spärlich und nur bei einer Temperatur über 24° C zu erzielen.

Sehr auffallend war weiterhin die lange Uebertragungsfähigkeit dieser spärlichen Gelatineculturen. Trotzdem die Culturen vor Licht nicht besonders geschützt aufbewahrt worden waren und die Gelatine im Lauf der Zeit stark eingetrocknet war, gelang die Uebertragung von Gelatine auf Bouillon noch nach über 2 Monaten, während die Uebertragbarkeit von Agar zu Agar schon lange aufgehört hatte[1]. Freilich war die Virulenz verloren gegangen; ein ganz junges Kaninchen zeigte keine Erkrankung bei Application einer grösseren Dose Culturmenge[2]. —

Auf Kartoffeln war ein Wachsthum nicht zu erzielen.

Um weitere Kriterien für die Differenzialdiagnose zwischen Streptokokkus und Pneumokokkus in diesem Falle zu gewinnen, wurden mehrfache Uebertragungen auf Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen vorgenommen.

Impfungen von Mäusen mit dem Piaexsudat direct subcutan, ergaben eine ziemlich erhebliche Virulenz derselben. Eine Maus, die allerdings über 1 ccm Exsudat subcutan eingespritzt bekommen hatte, crepirte nach kurzer Zeit, eine zweite mit 0,5 ccm geimpfte ging nach 36 Stunden ein. Im Herzblut und den Organen finden sich zahlreiche Diplokokken und kurze Ketten ohne deutliche Kapseln. Ein weisses Kaninchen, dem 3/4 ccm subcutan am Ohr eingespritzt wurde, bekam eine deutliche erysipelatöse Röthung des ganzen Ohrs mit einem kleinen Abscess an der Impfstelle. In dem Eiter fanden sich auch wieder kurze Ketten der verimpften Kokken. Mehrere Mäuse, die Reinculturen, meist 0,5 ccm einer 2tägigen Bouilloncultur, erhielten, gingen nach kürzerer oder längerer Zeit bis nach 7 Tagen ein; die Virulenz der Culturen nahm bald ab. Nur in Ausstrichen aus dem Herzblut einer Maus war eine Andeutung von Kapselbildung zu constatiren und eine mehr lanzettförmige Gestalt der Kokken; bei derselben Maus fanden sich aber auch wieder Ketten bis zu 16 Gliedern im Ausstrich aus der Milz. Auch in Ausstrichen aus den Meningen von der Gehirnoberfläche, die sonst nur eine stärkere Injection der Gefässe darbot, waren die verimpften Kokken reichlich zu finden. Die Mäuse zeigten zumeist gegen den exitus ausgesprochene Lähmungen der Hinterbeine.

Meerschweinchen subcutan oder intraperitoneal mit Bouillonculturen geimpft, zeigten keine wahrnehmbare Erkrankung.

---

[1]) Vergl. die analogen Angaben von Foà über seinen Meningokokkus: Deutsche med. Wochenschr. 1889, No. 2.

[2]) Nach Foà und Bordoni-Uffreduzzi behalten nach Eintrocknung die Pneumokokken lange ihre Virulenz.

Interessant waren die Erscheinungen, die ein Kaninchen darbot, dem ich nach vorsichtiger Trepanation unter die Dura mater 0,5 ccm einer Bouilloncultur der Kokken eingespritzt hatte. Am 2. Tage nach dem Eingriff stellten sich spastische Lähmungen der Hinterbeine ein, nachdem das Thier am Tage nach der Operation keine auffälligen Erscheinungen geboten hatte, verbunden mit periodischem krampfartigen Rückwärtsbeugen des Kopfs, ein Bild, das dem Opisthotonus beim kranken Menschen sehr ähnlich war.

Die obenstehende Photographie, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdocent Dr. Hofmeister verdanke, zeigt das Thier im Zustande der opisthotonusartigen Rückwärtsbeugung des Rumpfs. Oft war diese viel stärker, doch es gelang nicht, das Thier in dieser Situation für die Aufnahme zu fixiren. Die Krämpfe waren oft so heftig, dass das Thier nach hinten umzufallen drohte. Die Körpertemperatur war nicht wesentlich erhöht. Nachdem das Thier etwa 6 Tage diese Erscheinungen geboten hatte, gingen dieselben allmählig zurück, das Thier erholte sich wieder, wurde wieder munter und frass. Desshalb wurde das Thier jetzt getödtet. Es fand sich an den Meningen eine nur leichte Trübung, dagegen eine stärkere Injection der Gefässe der Pia. Mikroskopisch ergab der Ausstrich von den Meningen spärliche Diplokokken zwischen den Eiterkörperchen, die Cultur eine reich-

liche Aussaat der verimpften Kokken. Ein 2. Kaninchen, in derselben Weise operirt und geimpft ging schon am folgenden Tag ein, es wurde in Opisthotonusstellung aufgefunden. Die verimpften Kokken schienen sich schon vermehrt zu haben. Mit einer Cultur, die von den Meningen des ersten Kaninchens gewonnen war, wurde ein 3. Kaninchen intradural geimpft. Es crepirte nach 7 Tagen, bot aber nicht so charakteristische Erscheinungen wie Kaninchen 1. Die Meningen waren injicirt und die verimpften Kokken wieder in R.-C. zu gewinnen.

Wenn man die culturellen und mikroskopischen Resultate der bacteriologischen Untersuchung zusammennimmt, so konnte es zunächst zweifelhaft erscheinen, ob man es in diesem Fall mit dem Streptokokkus pyogenes oder dem Pneumokokkus Fr.-W. zu thun hatte. Alle der gewöhnlich angegebenen Charactere stimmten für keinen der beiden Mikroorganismen, die, wie schon Kruse und Pansini[1], auf Grund eingehender Studien über die Varietäten der Pneumokokken, gebührend hervorheben, offenbar zwei sehr nahe stammesverwandte Arten darstellen. Aber ich glaube doch den gefundenen Mikroorganismus nur für eine Varietät des Pneumokokkus Fr.-W. halten zu sollen. Auch mit den von Bonome und von Foà beschriebenen „Meningokokken" stimmt er nicht in allen Eigenschaften überein. Von dem Streptokokkus Meningitidis Bonome unterscheidet er sich schon durch den Mangel der Kapseln, die bei diesem als hervorstechendes Merkmal angegeben werden. Mehr erinnerte an den Bonome'schen Streptokokkus das Aussehen der Colonien auf der Agarplatte, das von dem Autor als besonders chracteristisch angegeben wird. Aber doch weichen so viele Eigenschaften dieses bei einer kleinen Epidemie von Cerebrospinalmeningitis in der Umgebung von Padua gefundenen Erregers von unserem Mikroorganismus ab, dass er nicht mit diesem zu identificiren ist. Der Bonome'sche Streptokokkus dürfte wohl auch nur zu den Pneumokokkenvarietäten zu stellen sein.

Grössere Aehnlichkeit besitzt unser Diplokokkus mit dem von Bordoni-Uffreduzzi und Foà bei epidemischer Cerebrospinalmeningitis gefundenen, auch noch später von Foà als besondere Art festgehaltenen Meningokokkus.

Gemein hat er u. a. mit dem Foà'schen Meningokokkus die grössere Resistenz gegen Eintrocknung (Weiterzüchtung aus einer eingetrockneten Gelatinecultur nach über 2 Monaten), das wenn auch spärliche, so doch deutliche Wachsthum auf Gelatine bei guter Temperatur, überhaupt eine grössere Resistenz, als sie gewöhnlich dem Pneumokokkus Fr.-W., dessen Vergänglichkeit mit ein Hauptmerkmal dieser Art darstellen soll, zugesprochen wird. Nun machen aber Kruse und Pansini (l. c. S. 319 und 320) die-

[1]) Zeitschrift für Hygiene Bd. XI, p. 279: Untersuchungen über den Diplokokkus pneumoniae und verwandte Streptokokkenarten.

selben Angaben für Pneumokokken ganz anderer Provenienz, die mit Meningitis gar nichts zu thun haben, so dass wohl auf Grund dieser biologischen Eigenschaften die Abtrennung eines besonderen Meningokokkus vom Pneumokokkus Fr.-W. keine Berechtigung hat. Einen weiteren Punkt, auf den Foà als Differenzkriterium für seinen Meningokokkus besonderen Werth legt, das Verhalten der Milz der geimpften Versuchsthiere, konnte ich bei meinem Diplokokkus nicht bestätigen. Nach Foà soll der Meningokokkus einen festen fibrinösen Milztumor bilden beim Versuchsthier, im Gegensatz zu der weichen Milzschwellung bei der Verimpfung des gewöhnlichen Pneumokokkus Fr.-W. Fibrin konnte ich nun nie in den Milzen der Mäuse und Kaninchen nachweisen. Also auch mit dem Foà'schen Meningokokkus stimmen nicht alle Merkmale überein.

Es würde sich aber weiter fragen, ob überhaupt die gefundenen Kokken nach den culturellen und mikroskopischen Ermittlungen und nach dem Ausfall der Thierversuche zu der Classe des Pneumokokkus Fr.-W. gehören und nicht vielmehr zu den pyogenen Streptokokken, wie ich selbst anfangs zu glauben geneigt war.

Verschiedene Punkte schienen für die Streptokokkennatur der Kokken zu sprechen, schon im directen Ausstrichpräparat, die gelegentliche Anordnung der Kokken zu allerdings nur kurzen Ketten[1], das Fehlen deutlich wahrnehmbarer Kapseln. Aber auch verschiedene culturelle Eigenschaften erinnerten an Streptokokken, so das Verhalten der Bouillonculturen, die sich bald mit einem Sediment klärten, in dem lange Ketten bis zu 60 Gliedern zu finden waren, dann auch das freilich spärliche Wachsthum in Gelatine bei einer Temperatur über 24° C. Dann war auch im Thierversuch am Ohr eines weissen Kaninchens neben einem kleinen Abscess eine erysipelatöse Röthung des Gesammtohrs aufgetreten. Auch im Blute der geimpften Mäuse war nur selten eine deutliche Kapsel um die Kokken zu constatiren.

Aber doch möchte ich die gefundenen Diplokokken in Uebereinstimmung mit den Erfahrungen, die Kruse und Pansini bei ihren Untersuchungen über Pneumokokken verschiedener Herkunft gemacht haben, doch nur für eine Varietät des Pneumokokkus Fr.-W. halten, trotzdem verschiedene charakteristische Eigenschaften dieser Diplokokken auf den ersten Blick bei den in Rede stehenden Kokken nicht zutreffen. Es ergiebt sich eben auch aus diesem Fall, dass die Streptokokken und Pneumokokken eine nahe verwandte Gruppe von Kokken darstellen, eine Thatsache, auf die vielleicht

[1]) Vor kurzem habe ich in 2 Fällen von typischer croupöser Pneumonie, in denen auch die Verimpfung von Lungensaft bei der Maus eine typische Septikämie hervorrief, sehr lange Ketten angetroffen mit bis zu 16 Gliedern. Die Lanzettform war auch nicht deutlich, dagegen eine Andeutung von Kapseln vorhanden.

bisher noch nicht genügend hingewiesen wurde. Wie bei den vielen überaus sich gleichenden Bacillen, Kokken und Spirillen, kommt man wohl auch gelegentlich bei der Differentialdiagnose zwischen Streptokokken und Pneumokokken mit den gangbaren characteristischen Merkmalen nicht mehr aus, sondern müsste in zweifelhaften Fällen eben auch auf das Verhalten der Kokken bei der Immunisirung von Thieren und auf das Verhalten des Immunsera recurriren. Die Trennung der Bacterienarten gestaltet sich so immer complicirter auch bei Mikrobien, die man bisher nach ihrem morphologischen, biologischen und thierpathologischen Verhalten für wohl characterisirt hielt.

Man kann aber doch auch in unserem Fall noch einige einfachere Punkte geltend machen, die für die Zugehörigkeit der gefundenen Kokken zur Gattung Pneumokokkus sprechen. Ich möchte da von den biologischen Eigenschaften besonderen Werth legen auf das Verhalten und Wachsthum der Kokken in der Gelatine.

Wohl waren die Kokken bei 24° in Gelatine zu züchten, aber das Wachsthum war eben doch nur ein sehr kümmerliches. Der Streptokokkus pyogenes verhält sich in dieser Beziehung viel anspruchsloser, saprophytischer. Die Streptokokken, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, verhielten sich doch anders in dieser Beziehung, als diese Kokken. Es war bei den Streptokokken immer auch bei niederen Temperaturen im Gelatinestich und in Platten bei guter neutraler Reaction des Nährbodens ein recht kräftiges Wachsthum zu erzielen. Auch auf Schrägagar wachsen die wahren Pneumokokken doch viel zarter, feinsttropfiger, ebenso unsere Kokken, während die Colonien des Streptokokkus pyogenes grösser werden, üppiger und zumeist die charakteristische centrale Delle aufweisen. — Dann war auch bei subcutaner Application, die pathogene Wirkung der Kokken auf Mäuse eine sehr erhebliche, während nach C. Fraenkel (Grundriss der Bacteriologie p. 345. 1890) bei dieser Art der Application die Mäuse sich völlig refractär gegen Streptokokken verhalten sollen, und im Blut wenigstens einer der geimpften Mäuse waren auch die Kokken von einer Art Kapsel umgeben. Auch die erzielte erysipelatöse Röthung des Ohres eines weissen Kaninchens, die für den Streptokokkus pyogenes pathognomonisch sein soll, dürfte doch nicht so beweisend sein. Es war ausserdem an der Impfstelle ein kleiner Abscess vorhanden, wie man ihn bei der Verimpfung abgeschwächter Pneumokokken gelegentlich bekommt. Mit einem sicheren Pneumokokkus (schon direct mikroskopisch deutliche Kapseln und Lanzettform, Septikämie bei der Maus), den ich vor einiger Zeit aus einem gewöhnlichen Weichtheilabscess am Oberschenkel von einem Kind, zu züchten Gelegenheit hatte, war auch bei einem ganz jungen Kaninchen nur ein Abscess an der Impfstelle zu erzeugen, keine Septikämie.

Andere Mikroorganismen, als die beschriebenen, habe ich weder in der Cultur erhalten, noch im Ausstrich des Piaexsudats oder in Schnitten zu Ge-

sicht bekommen. Wenn Jäger (l. c.) angiebt, dass er gerade in diesem Fall in dem ihm übersandten Exsudat, das wie er selbst zugibt im Zustand hochgradiger Fäulniss sich befand, noch „in Zellresten den Diplokokkus intracellularis nachzuweisen im Stande war", so dürfte das doch nicht sehr beweisend sein. Es kann doch auch wohl sein, dass, während die Stuttgarter und Ludwigsburger Epidemie durch den dort immer gefundenen Diplokokkus intracellularis erregt wurde, der Tübinger sporadische Fall einem anderen Erreger, dem sonst am häufigsten bei Cerebrospinalmeningitis gefundenen Pneumokokkus Fr.-W. seine Entstehung verdankt. Eine Identität der von mir gefundenen Kokken mit dem Diplokokkus intracellularis Weichselbaum erscheint nach ihrer ganzen Erscheinungsweise, nach ihrem culturellen, mikroskopischen und thierpathologischen Verhalten ausgeschlossen.

Einfacher als in diesem Fall, der für die Classificirung der Erreger interessante Schwierigkeiten bot und die Frage eines specifischen „Meningokokkus" wieder aufzurühren geeignet war, war die bacteriologische Diagnosenstellung in zwei weiteren Fällen von primärer, sporadischer Cerebrospinalmeningitis, die gleichfalls ohne jede Complication von Seiten anderer Organe verliefen.

Es handelt sich um zwei Kinder, das eine war $2^1/_2$ Jahr alt, das andere 8 Wochen, die in der Tübinger Medicinischen Klinik zur Beobachtung kamen. Eine Epidemie bestand zur Zeit in Tübingen nicht. Das ältere Kind G. war gegen 5 Wochen krank, das jüngere Kind H. nur einige Tage. Bei beiden waren die ausgesprochenen klinischen Erscheinungen der Meningitis vorhanden gewesen.

Die Section ergab bei dem Kinde H. eine ausgedehnte serös-eitrige Cerebrospinalmeningitis mit sehr reichlichem Exsudat. Der Befund an den übrigen Körperorganen war so gut wie negativ. Ein primärer Heerd für die Meningitis war nirgends aufzufinden; die Lungen waren frei von pneumonischer Infiltration, es bestand nur eine geringfügige schleimig-seröse Bronchitis.

Schon im directen Ausstrich fanden sich in R.-C. eine sehr grosse Menge lanzettförmiger Diplokokken mit deutlichen Kapseln, so dass schon nach diesem Befund kaum ein Zweifel darüber bestehen konnte, dass es sich hier um den Pneumokokkus Fr.-W. handelte. Die typische Impfseptikämie bei der Maus und die Culturen, — in diesem Falle mit absolut characteristischem Verhalten — bestätigten unzweifelhaft die directe mikroskopische Diagnose. Auch im Blute fanden sich in diesem Fall sehr zahlreiche Kapselkokken direct mikroskopisch, fast so zahlreich, wie man sie im Herzblut einer pneumokokkeninficirten Maus zu sehen gewöhnt ist. Die Pneumokokken werden sich wohl in diesem Falle noch postmortal vermehrt haben (die Section fand 14 Stunden p. m. statt), aber immerhin werden sie, wenn auch in geringerer Zahl

doch wohl schon im Leben dort zu finden gewesen sein[1]. Es müsste nach diesem Befund auch die völlig uncomplicirte eitrige Cerebrospinalmeningitis, die durch Pneumokokken hervorgerufen wird, als Allgemeinkrankheit aufgefasst werden. Auch für die durch den Diplokokkus intracellularis W. erregte primäre Meningitis würde das zutreffen. Wenigstens gibt Jäger an, dass er den Diplokokkus intracellularis in einem Fall sogar in den geschwellten Peyer'schen Plaques im Darm nachweisen konnte.

Bemerkenswerth war in diesem Fall, dass schon in vivo ein erheblicher Nasencatarrh bestand, der auch in der Leiche noch zu constatiren war, und dass besonders virulente Pneumokokken aus dem Nasensecret zu züchten waren. Auf diesen möglichen Weg der Infection — der Nachweis von Pneumokokken in dem Nasensecret ist natürlich nicht streng beweisend, da bekanntlich sehr virulente Pneumokokken auch unter normalen Verhältnissen im Nasenschleim sich finden können — hat in neuerer Zeit Scherer[2] wieder von Neuem aufmerksam gemacht, nachdem Weigert u. A.[3] schon früher darauf hingewiesen hatten.

Der 3. Fall, dem vorigen sehr ähnlich, Kind G. $2^1/_2$ Jahr alt, war ebenfalls ein völlig uncomplicirter Fall von sporadischer primärer, nichttuberkulöser Meningitis.

Die Section ergab eine eitrige Meningitis der Convexität und Basis des Gehirns und eitrige Meningitisspinalis. Die Ventrikel waren erweitert und mit getrübtem, eiterkörperchenreichen Exsudat erfüllt. Die Lungen waren völlig frei, überall lufthaltig. Keine primäre Quelle für die Meningitis, keine Ohraffection.

Im directen Exsudatausstrich und in den Culturen wurde in typischer Weise der Pneumokokkus Fr.-W. gefunden. Die geimpfte Maus starb an typischer Pneumokokkenseptikämie.

Es konnte also in einigen sogenannten sporadischen Fällen von primärer acuter Cerebrospinalmeningitis, die ohne jede Complication, speciell ohne jede pneumonische Affection der Lungen verliefen, der Pneumokokkus Fr.-W. in R.-C. nachgewiesen werden. Dafür, dass in diesen Fällen etwa eine Pneumonie im Verlauf der Krankheit bestanden haben könnte, deren

---

[1]) In einem weiteren Falle von Cerebrospinalmeningitis mit Pneumokokken bei einem Kind konnte ich denselben Befund erheben. Ich erwähne diesen Fall nur beiläufig, weil hier ausgedehnte Complicationen bestanden, doppelseitige Pneumonien, eitrige Pleuritis und Pericarditis. Ueberall waren im Eiter Pneumokokken nachzuweisen. Allgemeininfectionen mit Pneumokokken scheinen überhaupt bei Kindern nicht zu selten zu sein.

[2]) l. c. Centralbl. für Bacteriologie Bd. XVII, 1895, No. 2 13/14.

[3]) Ortmann (Virchow's Archiv Bd. CXX) konnte die Pneumokokken, fast in continuo auf ihrem Weg von einer zerfallenen Geschwulst der Nase bis in die Meningen hinauf verfolgen.

Residuen später auf dem Sectionstische nicht mehr nachzuweisen waren, dafür lagen bei genauer klinischer Beobachtung gar keine Anhaltspunkte vor. Einer eigentlichen Epidemie gehörte, wie gesagt, keiner der Fälle an. Den ersten Fall D. in die Epidemie von Stuttgart und Ludwigsburg, die schon 3 Monate vorher so gut wie erloschen war, hereinzubeziehen, dürfte, auch abgesehen von der räumlichen Entfernung dieser Städte von Tübingen, kaum angehen. In keinem der Fälle konnte neben den Pneumokokken noch ein anderer Erreger, speciell nie der Diplokokkus intracellularis W. gefunden werden, auch nicht in dem 1. Falle D., weder morphologisch noch culturell. Uebrigens blieben auch in diesem Falle die geimpften Meerschweinchen völlig reactionslos, auch das in die Bauchhöhle geimpfte, während doch gerade nach den Angaben von Jäger bei diesem Infectionsmodus Meerschweinchen für den Diplokokkus intracellularis empfindlich sein sollen.

Es gibt also jedenfalls sporadische Fälle von acuter Cerebrospinalmeningitis ohne gleichzeitige Pneumonie, die nicht durch den Diplokokkus intracellularis W., den Jäger für den wahren Erreger der wirklich epidemisch auftretenden Genickstarre hält, erregt werden, sondern durch den Pneumokokkus Fr.-W. den Erreger der croupösen Pneumonie. Wenn auch die in dem ersten Falle gefundenen Kokken gewisse Abweichungen von den landläufigen Merkmalen des Pneumokokkus Fr.-W. bieten, so ist doch meiner Ansicht nach die Aufstellung eines besonderen Meningokokkus nicht gerechtfertigt.

Der Pneumokokkus Fr.-W. ist eben, wie sich immer mehr herausstellt, nicht nur der specifische Erreger der croupösen Pneumonie, sondern er besitzt auch die Eigenschaften eines echten Eitererregers in allen möglichen Organen und auch auf den serösen Häuten, wie ihn auch eine grosse Zahl seiner morphologischen, biologischen und thierpathogenen Merkmale in eine sehr nahe Verwandtschaft zu einem specifischen Eitererreger, dem Streptokokkus pyogenes, bringt.

Nachtrag bei der Correctur:

Vor einigen Tagen hatte ich Gelegenheit, einen weiteren, den beiden letzterwähnten Fällen sehr ähnlichen Fall zu seciren. Es handelte sich auch um ein kleines Kind, von $^1/_4$ Jahr (Kind A. aus der Behandlung der Poliklinik in Tübingen), bei dem sich eine ausgedehnte eitrige Meningitis des Gehirns und Rückenmarks bei der Section fand. Die Seitenventrikel waren erweitert und mit trübem Serum erfüllt, Knötchen waren nirgends wahrzunehmen, die Convexität des Gehirns war mehr ergriffen, als die Basis. Ausser etwas Eczem am Scrotum und einer geringfügigen Schwellung der mesenterialen Drüsen waren keine weiteren wesentlichen Befunde an dem Körper zu erheben. Eine Ohraffection hatte nicht bestanden und war auch anatomisch nicht nachzuweisen, die Lungen waren vollständig normal.

Im Ausstrich des Meningealexsudats finden sich in diesem Falle massenhafte Pneumokokken von charakteristischer Form und mit gut darstellbaren Kapseln; eine mit dem Exsudat geimpfte Maus ging nach 24 Stunden an typischer Pneumokokkenseptikämie ein. Auch hier gelang es, aus dem Blut der Leiche, culturell wenigstens, Pneumokokken zu gewinnen, mikroskopisch konnten keine sicheren gefunden werden, sie waren also wohl nur in geringer Zahl im Blute vorhanden. Im Nasensecret waren vereinzelte Diplokokken vom Aussehen der Pneumokokken nachzuweisen, aber nur in beschränkter Anzahl, andere Bacterienarten überwogen bedeutend.

Beitrag
zur Aetiologie der Meningitis tuberculosa.

Von

Dr. Karl Kerlé aus Tübingen.

Die Lehre von der Meningitis tuberculosa, wie sie heutzutage in die Lehrbücher aufgenommen ist, ist ein Erzeugniss allerneuster Forschungen. 1768 veröffentlichte Robert Whyss in seinen „Observations on the dropsy of the Brain etc. (Edinburg 1768) eine für die nächste Zeit maassgebende Anschauung, dass nämlich diese Krankheit eine acute, entzündliche Wassersucht sei, nachdem man sie vor seiner Zeit als Phrenitis, Encephalitis und als eine besondere Form der Eclampsie bezeichnet hatte. Erst in den Vierziger Jahren unseres Jahrhunderts entdeckten Guersant und seine Schüler, dass bei diesser Erkrankung der Hirnhäute regelmässig feine Knötchen in der Pia vorhanden seien und wiesen auf ihren tuberkulösen Ursprung hin. Jetzt wird allgemein als feststehende Thatsache angenommen, dass die Meningitis tuberculosa eine secundäre Krankheit ist, ausgehend von irgend einem primären Heerd im Körper.

Henoch hat Untersuchungen angestellt, die ihn veranlassten, stets einen primären Heerd anzunehmen; fehlt er, so hält er dies für einen Sectionsfehler, mit der Motivirung, es könnte nicht Alles, namentlich nicht die Knochen, so genau abgesucht werden, um mit Sicherheit alles zu entdecken, was etwa von käsigen oder tuberkulösen Producten im Körper vorhanden ist. Als Wesen der Erkrankung nimmt er nicht die miliaren Knötchen, sondern die von denselben hervorgerufene oder mit ihnen einhergehende Entzündung an.

Dass dem Process der tuberkulösen Meningitis, wie der Tuberkulose überhaupt eine Infection zu Grunde liegt, haben hauptsächlich Villemin und später Cohnheim-Salomonsen, sowie Baumgarten, auf Grund ihrer bekannten Impfexperimente nachgewiesen. Den strikten, directen Beweis für die Ansicht haben dann R. Koch und P. Baumgarten unabhängig von einander durch die Entdeckung des Tuberkel-Bacillus erbracht. Unter Benutzung dieses absolut specifischen Criteriums hat man gelernt, alle die Fälle zur Meningitis tuberculosa zu rechnen, bei denen es gelingt, den Tuberkelbacillus nachzuweisen, was nach Angaben aller maassgebenden Untersucher gerade bei der Meningitis tuberculosa besonders leicht gelingt.

Seitdem nun bekannt ist, dass der Tuberkelbacillus der Erreger dieser Erkrankung ist, und sich mithin die Krankheitsursache als eine aus der

Aussenwelt stammende herausgestellt hat, tritt an die wissenschaftliche Untersuchung die neue Frage heran, auf welchem Wege kommt der Tuberkelbacillus an die erwähnte Localisationsstelle und überhaupt in den menschlichen Körper?

Die letztere Frage beantwortet schon Koch theilweise; er bezeichnet als Eingangspforten die Wege der Athmung und die Wege der Nahrungseinfuhr. Als weiteren wichtigen Faktor fügt Baumgarten die Zeugung, resp. die intrauterine Gewebsverbindung zwischen Mutter und Kind hinzu. Als 4. Eingangspforte lässt sich ferner mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit die äussere Haut hinstellen, von der aus dann ebenso, wie von den anderen äusseren Eingangspforten die Organe des Körpers secundär von Tuberkelbacillen invadirt werden können. Hierher sind wohl auch diejenigen Tuberkelinfectionen zu rechnen, die sich an Traumen und Operationen angeschlossen haben.

Was die Beantwortung der Frage anlangt: auf welche Weise findet die Secundärinfection der einzelnen Organe statt? — so sind wir namentlich durch die scharfsinnigen, pathologisch-anatomischen Untersuchungen Weigert's sowie durch die vielseitigen Experimente Baumgarten's in den Stand gesetzt, darüber mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit Auskunft zu geben. Es sind hiernach vier verschiedene Wege anzunehmen, auf denen die Weiterverbreitung der Tuberkelbacillen im menschlichen Körper und thierischen Körper erfolgt:

a) Der einfach mechanische Transport.
b) Verbreitung per contiguitatem.
c) Verbreitung durch die Lymphbahn.
d) Verbreitung durch die Blutbahn.

Was den ersten Weg anlangt, so ist z. B. nachgewiesen*), dass durch die Hustenstösse der Phtisiker Sputum in den Larynx geworfen wird und hierdurch Larynxtuberkulose erzeugt werden kann, dass ferner durch das Verschlucken von tuberkulösem Sputum sehr häufig Darmtuberkulose hervorgerufen wird. Auch in den Lungen selbst treten durch Aspiration secundäre Heerde auf. Bezüglich der Weiterverbreitung zu den Meningen käme dieser Weg des einfach mechanischen Transports natürlich nicht in Betracht.

Wohl aber bereits, wenn auch nur selten, die zweite oben genannte Verbreitungsart, die Verbreitung per contiguitatem d. h. eine Verbreitung des Bacillus durch Umsichgreifen in die nächste Umgebung seiner primären

* Ich würde (scl. für das Beispiel der Larynx-Tuberkulose) lieber sagen: so wird vielfach angenommen — denn der strikte Nachweis scheint mir durch die anatomisch-histologischen Beobachtungen an Objecten von kranken Menschen nicht erbracht, während meine experimentellen Beobachtungen gegen diesen Entstehungsmodus sprechen. Baumgarten.

Localisationsstelle. Bei dieser Weiterverbreitung treten dem Process aber zuweilen Hindernisse entgegen, welche das Umsichgreifen desselben mehr oder weniger erschweren, so z. B. die elastischen Grenzlamellen (sog. Glashäute), ferner die mittlere Haut grosser, arterieller Gefässe, die Kapseln von Lymphdrüsen etc. Auf dem Wege der Verbreitung per contiguitatem greift die Krankheit sehr gewöhnlich z. B. auf die serösen Häute (Pleura und Pericard) über, wenn der ursprüngliche Heerd in den Lungen, Lymphdrüsen etc. sich befindet. Auf diese Weise können aber auch nach Ueberwindung der erwähnten Hindernisse grössere Gefässe ergriffen werden und es kann der Tuberkelbacillus dann direkt in die Blut- und Lymphbahn hineingelangen.

Bezüglich der Weiterverbreitung zu den Meningen ist eine Verbreitung direkt per contiguitatem wohl in den Fällen anzunehmen, bei denen der Primärheerd in den Knochen des Schädels, namentlich im Os petrosum sich befindet. Ist von einer derartigen Localisationsstelle endlich ein Durchbruch in das Schädelinnere erfolgt, so sind die Gehirnhäute direct dem Angriff des tuberkulösen Virus ausgesetzt. Doch scheint dieser Weg vom Tuberkelbacillus, wie erwähnt, nur selten eingeschlagen zu werden; wenigstens habe ich in der einschlägigen Literatur nur einen derartigen Fall veröffentlicht gefunden, nämlich von Burmeister in dessen Aufsatz: „Einige Fälle von Miliartuberkulose ausgehend von cariösen Processen". Hier ging die Meningitis tuberculosa und die sich daran anschliessende Allgemeininfektion aus von einem tuberkulösen Process im Felsenbein.

Viel häufiger als per contiguitatem gelangen die Tuberkelbacillen, wenn auch nur indirect, auf dem Wege der Lymphbahnen zu den Meningen. Hier bringen die Vasa afferentia aus ihrem Wurzelgebiet die Bacillen mit und setzen sie zunächst in den Lymphdrüsen ab. In den meisten Fällen bleiben sie nun wohl hier liegen, da ihnen die verwickelten Strassen innerhalb der Lymphdrüsen einen zu grossen Widerstand entgegensetzten. In einer Anzahl von Fällen, namentlich bei Kindern, bei denen man wohl eine leichtere Passirbarkeit der Lymphdrüsen annehmen muss, gelingt es jedoch den Tuberkelbacillen, in die vasa efferentia und so schliesslich in das Blut zu gelangen. Das gleiche Resultat haben wir natürlich in den Fällen zu erwarten, in denen die inficirten Lymphbahnen nicht durch Drüsen unterbrochen sind, sondern direct mit den grossen, in die Venenblutbahn einmündenden Lymphgefässen communiciren. Vom Blute aus können natürlich die Bacillen leicht, wie in alle andern gefässhaltigen Organe, in die Meningen eindringen. Ob die Gehirnhaut auch direct mittels der Lymphgefässe von den Tuberkelbacillen invadirt werden können, ist fraglich. In dem Falle von Demme, welcher bei einem Individuum mit tuberculöser Verschwärung der Nasenschleimhaut eine tuberculöse Meningitis auftreten sah, sowie in dem Falle von Doutrelepont, bei dem die tuberculöse Meningitis sich

im Anschluss an einen lupösen Heerd im Gesichte entwickelte, liesse sich vielleicht an einen direkten Import der Bacillen mittels der Lymphbahnen in die Meningen denken. Doch dürfte dieser Weg im Ganzen wenig Wahrscheinlichkeit für sich haben, da der Lymphstrom in der Regel nicht von den äusseren Theilen nach dem Gehirn, sondern umgekehrt von letzterem nach aussen gerichtet ist.

So kommen wir zu dem Schlusse, dass die Verbreitung auf dem Wege der Blutbahn in der weitaus grössten Anzahl der Fälle der Weg ist, den der Tuberkelbacillus zu seinem Eindringen in das Gehirn benützt. Für den directen Import in die Blutbahnen giebt die Weigert'sche Entdeckung der Perforation tuberkulöser Käseheerde, speciell erweichter käsiger Lymphdrüsen, in grössere Blutgefässe, speciell Venen, den anatomischen Schlüssel. Doch wird nach Baumgarten, der in vielen Fällen von acuter generalisirter Tuberkulose eine solche Perforation auch trotz eingehendster Untersuchung, vermisste, anzunehmen sein, dass eine allgemeine bacilläre Blutinfection auch ohne dies Ereigniss stattfinden kann. Die allgemeine Blutinfection vollzieht sich letzterenfalls durch continuirlichen progressiven Import von Bacillen aus tuberkulösen Geweben (namentlich tuberkulösen Lymphdrüsen) mittels der Lymphbahnen ins Blut. Die Annahme, dass in den meisten Fällen die Tuberkelbacillen mit dem Blutstrom in das Gehirn resp. die Gehirnhäute eindringen, wird augenscheinlich gemacht durch die Thatsache, dass wir in beinahe allen Fällen die ersten miliaren Knötchen entlang den kleinen Gehirnarterien sitzend finden. Da die Arterien des Gehirns von der Basis her an dasselbe herantreten, und sich von hier aus verzweigen, so haben wir in dieser anatomischen Einrichtung den Grund dafür, dass die Meningitis tuberculosa fast in allen Fällen hauptsächlich eine basale ist, wie ja auch früher ‚tuberkulöse' und ‚basale' Meningitis vielfach für gleichbedeutend erachtet wurde, was natürlich in keiner Weise vollständig zutrifft, da selbstverständlich einerseits bei Meningitis tuberculosa im weiteren Verlauf der Erkrankung auch an der Convexität Tuberkel auftreten können und oft genug auch wirklich auftreten, wie denn auch andererseits die ‚basale' Meningitis oft genug nicht tuberkulösen Ursprungs ist, sondern durch Pneumokokken oder diverse andere acutere Infectionserreger hervorgerufen wird. Ein weiteres Zeugniss für die hämatogene Entstehung der tuberkulösen Meningitis liefern die statistischen Aufstellungen, die Heubner und andere Autoren veröffentlicht haben, dass in einer erdrückenden Mehrzahl von tuberkulösen Meningitiden sich zugleich in mehreren anderen Organen (Lunge, Milz, Leber, Nieren etc.) bald spärlichere, bald reichlichere frische Miliartuberkulose nachweisen lässt.

Nachdem die Wege, die der Tuberkelbacillus benutzen kann und benutzt, um die tuberkulöse Meningitis hervorzubringen, klar gestellt sind, wäre eine weitere Frage die: Wie lange braucht er, vom Zeitpunkt

seiner Ansiedelung an gerechnet, bis er „Symptome“ macht? Hierüber hat Baumgarten durch seine bekannten experimentellen Untersuchungen an der vorderen Augenkammer des Kaninchens näheren Aufschluss gegeben. Wird man auch diese experimentellen Ermittlungen nicht ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen dürfen, und ausserdem berücksichtigen müssen, dass sich aus den Experimenten selbst bedeutende zeitliche Differenzen je nach Virulenz einer Menge des Impfmaterials ergeben haben, so ist doch immerhin durch diese Baumgarten'schen Ermittelungen eine Basis für die Beurtheilung der Entwicklungsdauer der Tuberkelbildung gewonnen. In der That scheinen Fälle vorzukommen, in denen die zeitlichen Verhältnisse des Auftretens der klinischen Symptome nach der muthmasslichen Infection des Gehirns gut mit den von Baumgarten als Regel gefundenen Zeitgrenzen übereinstimmen[1].

Eine andere noch zu erörternde Frage wäre die: Welches sind die primären Tuberkelheerde, die eine Meningitis veranlassen können und sind sie alle in gleichem Maase gefährlich?

Hierüber hat Henoch in den Charité-Annalen 1879 eine kleine Statistik veröffentlicht. Er hat unter 18 Sectionen von Meningitiden mit tödtlichem Ausgang folgende Resultate gefunden. Primärheerde sassen im

Gehirn 8mal
Nebenhoden 1mal
Peritoneum 3mal
Nieren 3mal
Lungen 8mal
Pleura 9mal
Leber 9mal
Knochen 3mal
Drüsen 3mal.

Eine weitere Liste hat Demme 1885-87 zusammengestellt, aus der hervorgeht, dass in den meisten Fällen verkäste Bronchialdrüsen, sodann Lungen- und Pleura-Tuberkulose, hierauf tuberkulöse Knochenerkrankungen und zuletzt tuberkulöse Mesenterialdrüsen die Ausgangspunkte für tuberkulöse Meningitis gewesen sind. In einem Falle ergab die Section eines 16 Jahre alten Mädchens als wahrscheinlichen Primärherd für die tuberkulöse Meningitis eine Schleimhauttuberkulose des Vaginalkanals.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie seine Vorgänger ist Klötzsch (1884) gelangt. Als primären Heerd fand er in 12 Fällen Tuberkulose der Lungen, in 12 Fällen verkäste Bronchialdrüsen, in 4 Fällen tuberkulöse Mesenterialdrüsen, in 7 Fällen tuberkulöse Coxitis, in 2 Fällen tuberkulöse

---

[1]) Cf. Hilbert, Ueber traumatische Meningitis tuberculosa: Berliner klin. Wochenschrift 1891.

Fussgelenkentzündungen und in je einem Fall eine Knie- resp. Ellenbogengelenksentzündung, ferner noch in einem Falle eine Nierentuberkulose.

Uebereinstimmend lauten auch die Mittheilungen von Hirschberg aus Odessa, der bei 32 Fällen von tuberkulöser Meningitis den Primärheerd in den Lungen (Pleuren und Bronchialdrüsen) fand. Isolirt stehen die Fälle von Proebsting (1884, Giessen) welcher einen Fall von Meningitis tuberculosa bei gleichzeitig vorhandener älterer tuberkulöser Erkrankung des Urogenitalapparates veröffentlicht, ferner die schon oben angeführten Fälle, wo die Meningitis bei Kranken, die mit Lupus resp. mit tuberkulöser Rhinitis behaftet waren. Nimmt man in allen diesen Fällen die vorgefundenen älteren tuberkulösen Localisationen mit den Autoren als Ursprungscentren der tuberkulösen Meningitis an, so kommt man zu dem Schluss, dass jede, selbst latent verlaufende, tuberkulöse Erkrankung die Gefahr der Herbeiführung einer Meningitis tuberculosa in sich birgt, dass jedoch Lungenheerde, und mehr noch als diese, tuberkulöse Bronchialdrüsen im Vordergrund dieser Gefahr stehen. Herr Professor Dr. Baumgarten gestattet mir, mitzutheilen, dass er in keinem der sehr zahlreichen von ihm obducirten Fälle von tuberkulöser Meningitis eine markirte ältere Bronchialdrüsentuberkulose vermisst hat.

Dass dies so ist, erklärt sich aus dem Umstande, dass bei der weitaus grösseren Anzahl der Fälle von Tuberkulose des kindlichen und juvenilen Lebensalter — und dieses stellt ja das Hauptcontingent zur Meningitis tuberculosa — die Localisationsstelle des tuberkulösen Giftes in den Bronchialdrüsen und den Lungentheilen am Hilus ist und dass nun bei der intimen Contiguität und Continuität, die zwischen den genannten Theilen und den Lungenvenen resp. den regionären Lymphgefässen besteht, ein Eindringen von Tuberkelbacillen in diese Gefässe und damit eine Infection der Meningen durch die Blutbahn bei Bronchialdrüsen- und Lungenhilustuberkulose besonders nahe gelegt ist. Diesen beiden Quellen gegenüber treten alle sonst möglichen zurück, wenn sie auch nicht ganz unbenutzt bleiben. Der Transport der Bacillen nach den Meningen wird von allen anderen Quellen aus, als den vorhergenannten, meist erst nach Passirung der Lungenblutbahn möglich sein und der grösste Theil der ins Blut gelangten Keime bleibt dann eben in den Lungen stecken. Eine grosse Seltenheit scheint es zu sein, dass Tuberkelniederlassungen der Haut und des Unterhautzellengewebes eine Meningitis veranlassen. Die Metastase macht da meist schon in den nächstgelegenen Lymphdrüsen Halt, wenn es überhaupt bis zur Infection dieser Station kommt.

Als ganz besonders interessant ist hier noch anzuführen das Verhältniss der tuberkulösen Knochenerkrankungen zur tuberkulösen Secundärinfection. Hierüber hat besonders König genaue Untersuchungen angestellt.

Vor allem hält König die Tuberkulose der Knochen nur in der weitaus kleinsten Zahl für eine primäre. Er giebt an, dass nur etwa 21% also etwas über ein Fünftel der Knochenerkrankungen ohne anderweitige Erkrankungsheerde verlaufen. Daraus schliesst König, dass sehr wahrscheinlich die grosse Majorität aller in Knochen und Gelenken zur Entwicklung kommenden Tuberkulosen keine primären, sondern metastatische seien. Für dieses Ergebniss scheint vielfach auch die klinische Beobachtung zu sprechen. Namentlich sind es leichte Verletzungen, ein Stoss oder auch schwere Traumen, die den Ausbruch der tuberkulösen Knochenerkrankung hervorrufen. Hierdurch ist freilich vorerst nur erwiesen, dass ein gewisser Zusammenhang zwischen Trauma und Manifestation der Knochentuberkulose besteht. Die tuberkulösen Knochenheerde können bereits latent vorhanden sein und durch das Trauma zu stärkerem Wachsthum angeregt und dadurch manifest werden. Das gleichzeitige Vorhandensein anderer tuberkulöser Heerde im Körper beweist ja an und für sich auch nicht, dass die Knochenlocalisation von diesen abhänge; es könnten ja gerade so gut auch diese anderweitigen Localisationen von primären Knochenheerden abhängen und in vielen Fällen ist die Knochenerkrankung so deutlich die ältere, dass nur das letztere Verhältniss denkbar ist.

Sehr schwierig ist nun freilich zu entscheiden, ob eine Meningitis tuberculosa, wenn sie bei einem Menschen auftritt, der sowohl an Knochentuberkulose, als auch an anderen tuberkulösen Heerden leidet, gerade von der Knochenerkrankung ausgeht, und nicht vielmehr von einem oder dem anderen der anderweitig constatirten tuberkulösen Heerde.

Man wird sich dieser Frage gegenüber wohl so stellen dürfen, dass man, falls nicht etwa anatomische Gründe, wie z. B. Operationen, die nach Verneuil, König u. A. den Anstoss zu einer Verallgemeinerung des vordem localisirten tuberkulösen Knochenleidens geben können, vorliegen, den tuberkulösen Knochenheerd desculpirt, da erfahrungsgemäss zu isolirter Knochentuberkulose Blutmetastase, speziell tuberkulöse Meningitis, nur sehr selten hinzutritt. Ich hebe diesen Punkt deshalb besonders hervor, weil der sogleich näher zu beschreibende Fall gerade ein solcher ist, in welchem eine Complication von tuberkulöser Meningitis mit älterer tuberkulöser Erkrankung (entfernt vom Schädel gelegener) Knochentheile vorhanden war.

Der Fall kam November 1891 in der medicinischen Klinik zu Tübingen zur Beobachtung und im pathologischen Institut daselbst zur Obduction.

Krankengeschichte

von Siegmund K. aus Wankheim. 16 Jahre alt, aufgenommen am 26. October 1891.

Anamnese: Die Eltern des Patienten leben und sind gesund. Von seinen Geschwistern soll eines, seine Schwester, im Alter von 3 Jahren an Hirnentzündung gestorben sein.

Vor 5 und 4 Jahren will Patient je im Herbst einen bläschenförmigen, nässenden Ausschlag an den Oberschenkeln bekommen haben, der auf Leberthranbehandlung gewichen sei.

Im Frühjahr 1890 und 1891 will Patient je 3 Wochen wegen Schmerzen auf der Brust, mit Husten und Auswurf, im Spital in Feuerbach bei Stuttgart behandelt worden sein. Zu anderer Zeit seien diese Erscheinungen nicht vorhanden gewesen.

Seit ca. 8 Wochen glaubt Patient, seien Drüsenanschwellungen an der rechten Seite des Halses aufgetreten. Patient will in dieser Gegend zuweilen Schmerzen empfinden.

Am 9. October kam Patient anlässlich der Beisetzungsfeierlichkeiten in Stuttgart in ein Gedränge, wurde unwohl und klagt seither über Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Erbrechen, und Fieber; namentlich sei er, nach Aussage der Mutter, morgens immer etwas verwirrt. Die seitherige Behandlung habe in Auflegen eines Eisbeutels auf den Kopf bestanden.

Status praesens: Ein jugendliches Individuum, an Körperentwickelung und Gesichtsausdruck ziemlich weit hinter seinem Alter zurück. Schlechter Ernährungszustand, Haut und Schleimhäute anämisch. Leichte Apathie, von Zeit zu Zeit durch Seufzer unterbrochen. Die Wangen sind leicht geröthet; die Zunge stark belegt. Am Schädel nichts besonderes.

Die rechte Seite des Halses ist entlang dem Muskulus sternokleidomastoideus mässig stark angeschwollen. Der Tumor fühlt sich prall an; einzelne Drüsen lassen sich nicht deutlich unterscheiden.

Die Wirbelsäule zeigt eine leichte Kyphoskoliose. Der Thorax ist flach.

An den Lungen ist nichts Krankhaftes zu finden. Die Grenzen sind vorne in der Papillarlinie oberer Rand der 6. Rippe; hinten beiderseits 3 Finger breit unter dem Scapularwinkel. Vesiculärathmen. Kein Rasseln.

Herzdämpfung sehr klein. Spitzenstoss im 4. Interkostalraum innerhalb der Papillarlinie. Töne rein.

Leber- und Milzdämpfung nicht vergrössert.

Leib voll, gespannt, nirgends druckempfindlich.

Untere Extremitäten nicht ödematös.

Puls 88, voll

Respiration 36.

Temperatur 38,7.

Stuhlgang diarrhoeisch

Urin ohne Eiweiss, enthält Spuren Zucker.

Ord. Eisbeutel auf den Kopf. Plumb. acet 0,01 3mal täglich.

29. Oct. Nachdem Patient bisher nur morgens und abends delirirte, ist er heute den ganzen Tag über im Delirium. Er sitzt nach Schneiders Art mit gekreuzten Beinen auf dem Bett, manipulirt mit dem Leintuch, wie wenn er daran nähen, bügeln, oder es als Kleidungsstück anziehen wollte. Dabei spricht er nur verworrene Worte.

30. Oct. Ueber die Besprechung in der Klinik durch Herrn Professor Dr. von Liebermeister findet sich in der Krankengeschichte die folgende Aufzeichnung: „Patient ist vollständig benommen, der Leib ist auffallend hart, ohne eingezogen zu sein. Allgemeine Hyperästhesie. Hier liegt die Diagnose Meningitis am nächsten.

Oft entsteht sie auf tuberkulöser Grundlage. Sonst ist sie am häufigsten durch Traumen oder fortgeleitete Eiterungen im Ohr bedingt. In diesem Falle ist die Krankheit ohne bekannte Ursache aufgetreten, doch liegt, da viele geschwollene Lymphdrüsen aufzufinden sind, der Verdacht auf Tuberkulose sehr nahe.

Die Prognose ist schlecht, doch giebt es auch Fälle von Heilung von tuberkulöser Meningitis.

Ferner giebt es im Kindesalter auch eine Meningitis ohne bekannte Ursache, die günstig verlaufen kann".

31. Oct. Patient ist seit vorgestern nicht mehr zum Bewusstsein gekommen. Seinen Vater, der ihn besuchte, hat er nicht mehr erkannt; Urin und Stuhlgang lässt er unter sich gehen.

1. Nov. Pupillen sind ungleich eng.

3. Nov. Zweite Besprechung in der Klinik durch Herrn Professor Dr. von Liebermeister: „Patient hat sehr starkes Trachealrasseln. Auf jede Berührung reagirt er lebhaft; allgemeine Hyperaesthesie. Pupillen sind erweitert und reagirn nicht mehr auf Lichteinfall. Wir diagnosticiren eine Meningitis, wahrscheinlich tuberkulöser Natur.

Bei Meningitis sind häufig anfänglich die Pupillen eng, am Ende weit und reagiren nicht auf Lichteinfall. Dies ist wohl auf eine anfängliche Reizung und schliessliche Lähmung des Oculomotorius zu beziehen. Aehnlich erklärt sich die anfängliche Pulsverlangsamung und nachherige Beschleunigung, der erst eingezogene und dann aufgetriebene Leib".

4. Nov. Patient ist nicht wieder zum Bewusstsein gekommen und heute Nacht $1^1/_2$ Uhr gestorben.

Klinische Diagnose:

„Meningitis tuberculosa cerebralis et spinalis".

6. Nov. Bei der klinischen Besprechung vor der Section war eine tuberkulöse Meningitis angenommen worden, tuberkulös, weil man Drüsen-

anschwellungen gefunden hatte und kein ausreichender Grund für eine andere Auffassung vorhanden war. Die Meningitis wird hauptsächlich an der Basis sitzen. In den Ventrikeln ist ein acuter Hydrocephalus zu erwarten.

Wegen der allgemeinen Hyperästhesie, die vorhanden war, ist anzunehmen, dass auch die Meningen des Rückenmarks mit ergriffen sind.

Sections-Protokoll.

Obducent Herr Dr. med. Roloff.

Jugendliche, schlecht genährte Leiche männlichen Geschlechts von blasser Hautfarbe. Todtenstarre gelöst. Bauchdecken leicht grünlich verfärbt. In der Sacralgegend eine fast handtellergrosse, von Epidermis entblösste, blutig imbibirte Hautstelle.

Dura mater spinalis, namentlich in den Halstheilen, verdickt und mit der Arachnoidea verwachsen. In den Theilen des unteren Brust- und des Lendenmarks keine Verwachsung, aber Arachnoidea graulich getrübt, die Spinalvenen wie mit einem Schleier bedeckend. In der Höhe des 3. Brustwirbels zwischen Wirbelkörper und Dura mater eine käsige Eiterung, in deren Ausdehnung die letztere noch stärker anhaftet, als es an den oberen Theilen der Fall ist. — Aus einer an der vorderen Wand des Wirbelkanals befindlichen etwa linsengrossen Oeffnung dringt auf Druck rahmiger Eiter hervor. Das Rückenmark selbst zeigt keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen der Substanz. Auch in der Arachnoidea sind keine Tuberkel zu erkennen, selbst nicht an den obersten Theil des Cervicalmarkes.

Die Dura mater cerebri ist stark gespannt, so dass sich an der letzteren nirgends eine Falte aufheben lässt. Nach der Entfernung der Dura von den Hemisphären erscheinen letztere voluminös, die Windungen abgeplattet, die Sulci vertrichen. Im subarachnoidalen Raum keine Flüssigkeit, entlang den Gefässen deutliche sulzige Exsudation. Die Dura mater cerebri normal, frei von Tuberkeln. Die Seitenventrikel sind mindestens um das 2-3fache erweitert, mit klarer Flüssigkeit erfüllt. Auch der Mittelventrikel ist entsprechend erweitert. An der Basis des Hirns in weiter Entfernung von der Fossa Sylvii nach hinten bis über den ganzen Pons findet sich ein sulzig-gallertiges, graugelbliches, ziemlich massiges Exsudat, das eine Einlagerung von Tuberkelknötchen nicht erkennen lässt. Dagegen finden sich in den beiden Fossae Sylvii den Gehirnarterienverzweigungen folgend deutliche Tuberkeleruptionen.

Die Region des 1.-4. Brustwirbels ist von einer Eiteransammlung bedeckt, welche, unter der dicken Fascia vertebralis verborgen, sich als ein schwappender Eitersack nach oben, unten und seitwärts präsentirt. Nach dem Einschneiden zeigen sich in der Höhle des Sacks die theilweise zerstörten Wirbelkörper, zwischen deren Rudimenten die besser erhaltenen Intervertebralscheiben hervortreten. Der 4. Brustwirbel ist in seinem

oberen Theile nahezu vollständig zerstört, sodass nur noch eine ziemlich schmale Knochenlamelle den Abscess von dem Wirbelkanal trennt. In diesen Knochenlamellen befindet sich die obenerwähnte kleine Perforationsstelle.

An Stelle des letzten Lendenwirbels befindet sich ein klaffender Spalt von fast 1 cm Breite, der 3 cm in die Tiefe führt, von rauhem Knochen überall begrenzt und mit eitrigen Massen erfüllt ist. Die Vorderfläche des 4. Lendenwirbels und 1. Kreuzbeinwirbels entbehrt des Periosts. Die Umgebung dieser Wirbel besteht in einem von dicker, schwieliger Kapsel umschlossenen Abscess.

Das Herz ungefähr so gross wie die Faust der Leiche. Linker Ventrikel contrahirt. Rechter Ventrikel: Muskulatur von derber Consistenz und blassgrauer Farbe. Peri- und Endocard überall zart und durchscheinend. Klappen intact.

Die linke Lunge ist stellenweise durch leicht lösliche Adhäsionen an den Thorax angeheftet, meist lufthaltig, lässt an der Spitze einige derbe Knötchen durchfühlen. Am hinteren Rande eine atelectatische Partie von geringer Ausdehnung. Die Spitze stellt sich auf dem Durchschnitt als ein von einer bindegewebigen Kapsel umgebener Käsebröckel dar. Die Bronchialschleimhaut ist mässig geschwellt und mit etwas Schleim bedeckt.

Am Hilus eine haselnussgrosse, vollständig verkäste Lymphdrüse.

Rechte Lunge zeigt im Ganzen dasselbe Bild, wie die linke. Am Hilus eine fast kastaniengrosse, verkäste Lymphdrüse.

Milz von mittlerer Consistenz 11,5:1,5, zeigt an der Oberfläche ziemlich reichlich entwickelte bindegewebige Adhäsionsmembranen. Tuberkel sind nicht zu erkennen.

Nieren und Nebennieren ohne pathologische Veränderungen.

Der Magen zeigt starke cadaveröse Erweichung der Schleimhaut.

Das Duodenum enthält reichlich Galle; die Umgebung der Gallenblase ist gallig imbibirt. In den oberen Theilen des Jejunum findet sich eine ovale, längsgestreckte $2\,^1/_2$ cm lange, $1\,^1/_2$ cm breite und $^1/_2$ cm dicke Geschwulst, welche sich sowohl über die Schleimhaut, als über die Serosa hervorwölbt und aus einer Anzahl von grauweissen Körnern zusammengesetzt erscheint. Sie ist sowohl von Schleimhaut, als auch von Serosa überzogen. Auf dem Durchschnitt bietet sie ein exquisit drüsiges Bild, das an die Structur des Pankreas erinnert (Nebenpankreas).

Die Schleimhaut des Dünndarmes erscheint im Uebrigen dünn und blass, wie im untersten Theile des Ileums, dicht oberhalb der Klappen ist sie stark geröthet und die Follikel, solitäre und gehäufte stark geschwellt.

Im Dickdarm finden sich einige geschwellte und injicirte Solitärfollikel, sowie eine kleine, seichte, scharf umschriebene Erosion der Schleimhaut,

deren Ränder glatt und flach sind. Knötchen sind in der Umgebung des Geschwüres nicht zu sehen. Der Inhalt des Dickdarms besteht aus reichlichen, festweichen Kothmassen.

Die Leber hat glatte Oberfläche, mittleren Blutgehalt, gewöhnliche Consistenz, deutliche acinöse Zeichnung; keine Tuberkel sichtbar.

Pankreas normal.

Blase enthält einige 100 cbcm klaren Urins.

Pathologisch-anatomische Epikrise.

Die Section ergab: Tuberkulöse Spitzenindurationen von geringfügiger Ausdehnung in beiden Lungen, die nach der Anamnese zu schliessen, vor 2 Jahren vorübergehend Erscheinungen gemacht haben. Weiterhin ist der ziemlich erscheinungslos verlaufene tuberkulöse Process in der Wirbelsäule hervorzuheben, dessen echt tuberkulöse Natur durch die histologische Untersuchung bestätigt wurde: In den Wandungen des käsigen Abscesses der Wirbelsäule fanden sich reichliche Langhans'sche Riesenzellen und verkäste Riesenzelltuberkel, allerdings trotz längeren Suchens keine Tuberkelbacillen. Der völlige Mangel pathologischer, speciell tuberkulöser Produkte an den Meningen des Rückenmarks lässt eine Fortpflanzung des tuberkulösen Processes per continuitatem, woran man ja in diesem Falle zunächst denken könnte, mit aller Bestimmtheit ausschliessen. Wie lange der Process in der Wirbelsäule bestanden hat, darüber lässt sich etwas Bestimmtes nicht sagen, um so weniger, als die Erkrankung nahezu latent verlaufen ist; sicher ist nur, dass er alten, sehr alten Datums war, und in seinen Anfängen vielleicht in die früheste Kindheit (congenitale Tuberkulose[1]) zurückreicht, während die Meningealtuberkulose ja unzweifelhaft ganz frisch ist.

Obwohl nun positiv nicht in Abrede zu stellen ist, dass die letztgenannte Affection eventuell durch metastatische Secundärinfection von der vertebralen Tuberkulose aus hervorgerufen wurde, so ist dies aus den in der Einleitung angegebenen Gründen doch wenig wahrscheinlich* und wir haben im vorliegenden Falle um so weniger Grund, an diese Möglichkeit zu denken, als diejenige tuberkulöse Erkrankung, von denen nach den bestbeglaubigten Erfahrungen die Meningealtuberkulose in den meisten

---

[1]) Cf. den Fall von unzweifelhafter congenitaler Tuberkulose der Wirbelkörper von Roloff und Baumgarten, welchen Baumgarten (Arbeiten a. d. pathol. Institut zu Tübingen Bd. I, Heft 2 p. 322) und Sarwey (Archiv f. Gynäkologie Bd. XLIII, 1892, Heft 3) näher beschrieben haben.

*) Es ist hier erst kürzlich wieder ein Fall von typischer tuberkulöser Caries der Wirbelsäule mit Continuitätspropagation auf das Rückenmark zur Section gekommen, in welchem weder am Gehirn noch sonst in irgend einem anderen Organe des Körpers tuberkulöse Processe trotz genauester Untersuchung gefunden werden konnten. Baumgarten.

Fällen ausgeht, nämlich die tuberkulöse Erkrankung der Bronchialdrüsen auch in diesem Falle in optima forma mit vorhanden war. Dass die geringfügigen tuberkulösen Spitzenheerde die Schuld an der Metastasirung des Processes in die Meningen getragen, ist natürlich nicht anzunehmen, weil sie seit längerer Zeit abgeheilt und abgekapselt waren.

Dass anderweitige metastatische Tuberkel makroskopisch nicht bemerkbar waren, kann daran liegen, dass nur eine geringe Anzahl von Bacillen in's Blut gekommen sind. Die Zeit, wann dies geschehen sein dürfte, lässt sich, wenn wir Baumgartens's Beobachtung an der Kaninchenniere der Berechnung zu Grunde legen und in Berücksichtigung dessen, dass die ersten Symptome am 9. October aufgetreten sind, ungefähr auf den 28. September festsetzen.

Alles zusammengenommen, haben wir gefunden, dass ältere tuberkulöse Processe in den Lungen und Bronchialdrüsen, sowie in der Wirbelsäule von einer frischen tuberkulösen Attake in den Hirnhäuten gefolgt waren. Da die Erfahrung gelehrt hat, dass unter allen Quellen für die tuberkulöse Infection des Gehirns, speciell der Gehirnhäute, tuberkulöse Bronchialdrüsen die wichtigste Rolle spielen, so ist es auch das Nächstliegende, in unserem Falle die vorhandene, ausgeprägte Bronchialdrüsentuberkulose als Urheberin der tödtlichen Secundärinfektion anzusprechen. Allerdings ist eine Perforation der käsigen Drüsen in die grossen Lungengefässe weder bei der Obduction noch bei der nachträglich vorgenommenen genauen Untersuchung constatirt worden, doch darf deswegen ein Durchbruch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, weil die Perforationen oft so klein sind und so versteckt liegen, dass sie selbst der genauesten makroskopischen Untersuchung entgehen können. Andererseits ist ja auch eine Blutinfection auf indirektem Wege, mittels der Lymphbahnen (cf. p. 4 dieses Aufsatzes), möglich.

Klinisch ist der Fall von besonderem Interesse wegen der nahezu vollständigen Latenz der anatomisch so ausgedehnten tuberkulösen Wirbelerkrankung.

Zum Schlusse bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Baumgarten für die freundliche Anregung zu vorliegender Arbeit und für seine gütige Unterstützung mit Rath und That bei derselben, Herrn Professor Dr. von Liebermeister für die gütige Ueberlassung der Krankengeschichte, sowie Herrn Assistenzarzt Dr. Roloff für die liebenswürdige Hülfe bei den mikroskopischen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Zur Frage der Cholera-Uebertragung durch die Luft.

Von

Dr. B. Honsell.

Assistenzarzt am path. Institut zu Tübingen.

Wenn es sich darum handelt, wie sich Cholerabacillen unter ganz besonderen Umständen gegenüber Luftströmen verhalten werden, so dürfte die Vorfrage nicht ohne Interesse sein, was wir denn überhaupt bis jetzt über eine Verbreitung der Cholera durch die Luft wissen.

Einen ungefähren Maassstab dafür, ob eine Bacterienart im Stande sein wird, sich durch die Atmosphäre zu verbreiten oder nicht, erhält man bekanntlich durch den Grad ihrer Widerstandsfähigkeit gegen die Austrocknung. Nun hat Koch[1] seiner Zeit gezeigt, dass Cholerabacillen, wenn er sie nur in dünnster Schicht in Bouillontröpfchen an Deckgläschen angetrocknet hatte, schon innerhalb von 2 Stunden zu Grunde gehen. Flügge[2] giebt cet. par. eine Stunde als Lebensfrist anund zu etwa gleichem Ergebniss, sind auch Versuche, die im hiesigen pathologischen Institut angestellt wurden, gelangt; es hat sich dabei ausserdem noch gezeigt, dass auch jene Keime, die eine halbe, eine dreiviertel Stunde nach erfolgter Trocknung noch am Leben waren, an Wachsthumsenergie um das 3-4fache gegenüber anderen, der Procedur nicht ausgesetzten, zurückgeblieben sind.

Demgegenüber hat indessen Koch selbst bei etwas anderer Versuchsanordnung, ferner Kitasato[3], Berckholtz[4], Uffelmann[5] u. a. doch auch unter günstigen Bedingungen die Vibrionen in trockenem Material weit länger, bis zu 24 Stunden und mehr am Leben erhalten können.

Was wir freilich da unter günstigen Bedingungen zu verstehen haben, ist noch nicht völlig aufgeklärt: einmal könnte schon eine verschiedene Widerstandsfähigkeit des Ausgangsmaterials mitspielen, dann aber, und darauf wird von den Autoren wohl der grösste Werth gelegt, ist nicht bei jedem Experiment eine gleich vollständige Durchtrocknung der ganzen Materie garantirt, so, um nur ein Beispiel anzuführen, wird angegeben, dass, wenn man mit Cholerabouillon getränkte Seidenfäden in den Exsiccator bringt, infolge der nun eintretenden plötzlichen und daher auch sehr ungleichmässigen Wasserentziehung sich um den Faden herum eine Art Rindenschicht bildet, die dann das Innere vor weiterer Verdunstung bewahrt.

Wie dem im Einzelnen nun auch sein mag, jedenfalls ist für gewöhnlich die Lebensdauer der Erreger der Cholera asiatica in trockener Umgebung eine beschränkte.

Nun drohen aber die Gefahren der Vertrocknung den Keimen nicht allein, während sie fest eingebacken und ruhig daliegen, sondern mindestens ebenso sehr während des Aktes der Verstäubung d. h. des Zerfalls der sie umgebenden Masse, sowie während ihres Verweilens in der Luft selbst, es mussten daher weitere Versuche erst zeigen, wie sich Cholerabacillen verhalten werden, nachdem sie schon einmal in die Luft aufgenommen waren.

Zu diesem Zwecke hat Hesse[6] Cholerabacillen angetrocknet an Shirtingstücken, das Ganze dann verrieben und geschüttelt über einer Nährplatte und erhielt auf dieser in der That wieder neues Auskeimen. Zu den gleichen Resultaten gelangte auch Uffelmann[5], indem er Cholerabouillon mit Gartenerde vermischte, trocknete, verrieb und davon auf eine 6 cm mit ihrem Rand höher stehende Agarplatte hinüberblies. Neisser[7] dagegen, welcher einen Luftstrom durch mit Cholerabouillon getränkte, nachher getrocknete Leinwand auf eine jenseits entgegengestellte Agarplatte hindurch schickte, kam zu gänzlich negativem Resultat. William[8] endlich fand als Facit sehr eingehender Untersuchungen, dass, wenn er einen mit Cholerastaub geschwängerten Luftstrom horizontal in das untere Drittel eines geräumigen Kastens hineinsandte, dass dann wohl am Boden des letzteren noch lebensfähige Keime zu treffen waren, niemals aber in der Höhe desselben, respective in einem oben angebrachten Abzug, dass also die Bacillen wohl fortgeschleift werden können, sich dagegen nie entgegen dem Gesetz der Schwere in die Luft erheben.

Diese Resultate sind nun freilich recht divergirende, und es scheint mir auch nicht, als ob sehr weitgehende Schlüsse aus ihnen gezogen werden dürften.

Wenn Hesse sein Material herunterfallen lässt, so beweist das natürlich noch nichts für ein Erheben desselben in die Höhe (William). Uffelmann hätte wohl grössere Entfernungen wählen sollen. Auf geringe Distancen kann noch manches fortgeblasen werden, was im engeren Sinne noch nicht staubförmig ist, es spielt ferner da eine Contactinfection, worauf schon Koch hingewiesen hat, eine weitaus grössere Rolle, sodass ganz allgemein genommen eine Luftübertragung practisch gar nicht in Betracht kommt, und endlich dürfen die auf kleine Strecken gewonnenen Erfahrungen auf grosse auch deshalb nicht übertragen werden, weil ja mit der wachsenden Entfernung auch die Gefahr einer Vertrocknung der Keime in der Luft wachsen muss.

Neisser gegenüber hat schon Uffelmann — und jedenfalls mit Recht — darauf hingewiesen, dass er sein Material zwar getrocknet hat, dass aber bei seiner Versuchsanordnung eine ausgiebige Verstäubung nicht garantirt war. Bei William endlich vermisst man Controlversuche mit anderen Bacterien, die bestätigt hätten, dass Keime überhaupt bis in das Abzugsrohr seines Kastens gelangen konnten und mussten. William

schickt seinen Luftstrom durch eine enge Röhre in einen weiten Raum, damit schafft er aber in physikalischer Beziehung ähnliche Verhältnisse, unter denen sich ein Wasserstrahl in ein Becken, oder, um grössere Maasse zu nehmen, ein Fluss in einen See ergiesst. Wie nun die in dem Fluss suspendirten festen Theile nach dem Eintritt desselben in den See relativ rasch zu Boden sinken in Folge der eingetretenen Stromverlangsamung, so kann ich mir auch nicht anders vorstellen, als dass die während des Durchgangs durch die Röhre in der Luft suspendirten Partikelchen nachher in dem weiten Raum mehr minder schnell ausfallen; mögen schwache Wirbelbewegungen auch noch einzelne Keime aufwärts treiben, eine Nothwendigkeit, dass sie in den Abzug gelangen, besteht nicht.

Nach alledem ist es bis jetzt vom experimentell-bacteriologischen Standpunkt aus noch unerlaubt, mit voller Bestimmtheit zu sagen, ob sich Cholera durch die Luft verbreiten kann oder nicht. Nun verdient aber neben dem Resultat des Laboratoriumsversuches zum mindesten ebensosehr gehört zu werden die Erfahrung des Epidemiologen, des Klinikers.

Es würde zu weit führen, darauf näher einzugehen und sei daher nur erwähnt, wie die Ansichten unserer grossen Choleraforscher Koch und von Pettenkofer in diesem Punkte gerade diametral entgegengesetzt sind: von Pettenkofer, der für eine Luftinfection eintritt, Koch, der nur in feuchter Materie das Medium sieht, durch das die Cholera auf den Menschen übertragen wird.

Nun verfügen beide Autoritäten wie ihre Anhänger über ein überaus umfängliches und nicht ohne weiteres anzuzweifelndes Beweismaterial, es scheint daher rein objectiv das wahrscheinlichste, dass sowohl der eine wie der andere Forscher im gewissen Sinne Recht hat, d. h. dass wohl einmal die Luft, ein ander Mal Trinkwasser, Milch, Obst etc. die Träger der Infection sein können.

Dieser dritte Standpunkt wird vertreten in der letzten grösseren Bearbeitung der Cholerafrage von Professor von Liebermeister[9]. Es wird hier gerade bezüglich der Luftübertragung die Frage angeregt, ob nicht, so gut wir beispielsweise über die Virulenzschwankungen der Cholerabacillen noch nicht völlig orientirt sind, uns auch ein Stadium entgangen sein könnte, in welchem dieselben sei es als Sporen, sei es in einem aequivalentem Zustand höhere Resistenz als die gewöhnlichen Formen besitzen.

Professor von Liebermeister hat im Speciellen, wie seiner Zeit auch Niemeyer, darauf aufmerksam gemacht, ob nicht etwa in den Aborten aus dem Schacht heraus Keime an die Oberfläche durch aufsteigende Luftströme getragen werden könnten. Diese Frage ist von eminenter praktischer Wichtigkeit. Man muss nur bedenken, dass die Zahl der deponirten Keime im Fall einer erfolgten Infection hier gerade eine ganz ungeheure

sein wird, dass andererseits eine Contactinfection unter solchen Verhältnissen überhaupt nicht in Frage kommt.

Ich möchte mir nun erlauben, kurz einige Beobachtungen zu berichten, die ich vergangenen Winter über diesen Punkt zu machen Gelegenheit hatte.

Es wäre natürlich aus praktischen, hygienischen Gründen unthunlich gewesen, etwa Choleraculturen massenweise in einen Abortschacht zu versenken und dann die Luft zu untersuchen. Es mussten demnach die in Aborten in erster Linie für eine Luftinfection in Betracht kommenden Momente, Stärke der Luftströmung und Möglichkeit einer Verstäubung, übertragen werden auf ein Modell.

Bezüglich des ersten Punktes haben mehrfache Untersuchungen in Tübinger Aborten gezeigt, dass absteigende Ströme ein leichtes Windrädchen höchstens 200mal in der Minute umzudrehen vermochten, wenn es 1 Meter tief in das Abfallrohr versenkt war, aufsteigende Ströme gaben noch weit schwächere Reaction. Da es nun immerhin möglich wäre, dass stärkere, absteigende Ströme die Keime trocknen, die Keime losreissen, während letztere nachher durch schwächere, aufsteigende Ströme mit der Zeit an die Oberfläche getragen werden, so musste am Modell mindestens ein Luftstrom Anwendung finden, welcher wenigstens der Stärke der stärksten gefundenen absteigenden Bewegungen entsprach.

Was die Möglichkeit einer Verstäubung anbetrifft, so darf man sich natürlich nicht vorstellen, dass etwa in Abtrittröhren im Grossen, wie auf der Landstrasse, Staub erzeugt wird, dazu fehlt es gewiss an den nöthigen Bedingungen einer Vertrocknung der an Wänden klebenden Massen und eines nachherigen Zerfalls etwa vertrockneter Parthien. Nun hat Wernich[10] vor Jahren gezeigt, dass wenn er einen Luftstrom von genügender Intensität und Dauer über Reinculturen von Prodigiosus auf Kartoffel hinwegstreichen liess, dass dann, obwohl die Masse an sich feucht war, doch einige Keime abgerissen wurden. Er hat sich das damit erklärt, dass eben durch die Bewegung der Atmosphäre eine ganz oberflächliche Vertrocknung und dann durch weitere mechanische Einwirkung des Windes auch ein staubartiger Zerfall dieser Schicht eintrete. Da es nun trotz immerhin geringer Stärke der Luftströme doch denkbar wäre, dass auch in Abortschachten ähnliche Verhältnisse in Betracht kämen, so musste, um auch dieser Eventualität Rechnung zu tragen, im Modell das inficirte Material feucht aufgestellt werden und natürlich aber mindestens so lange aufgestellt bleiben, bis eine deutliche Vertrocknung eingetreten war.

Danach gestaltete sich der Versuch folgendermaassen: In einem Schacht von 3 Meter Höhe, 20 cm Durchmesser befindet sich an der Grenze vom mittleren und oberen Drittel eine Gasflamme; von oben sind zwei Gelatineplatten, mit der Gelatine nach unten, bis in die Höhe von $^1/_2$ resp. 1 m so in's Innere hereingelassen, dass sie zusammen den

ganzen Querschnitt des Schachtes einnehmen und keine den Weg der Luft zur anderen versperren kann. Unten sind 4 Ausschnitte angebracht, durch welche das inficirte Material in den Schacht eingeschoben wird; das letztere besteht aus einer Mischung von Cholerapeptonwasser oder -Bouillon mit staubartigen Abfallstoffen, das Ganze aufgetragen auf Drahtnetze, Holzspähne, Papierstückchen etc. Der durch die Gasflamme entwickelte aufsteigende Luftstrom musste nun zunächst unten in den Schacht eintreten, das exponirte Material über- resp. durchstreichen, dann auf die Gelatineplatten aufschlagen und endlich von da sich seinen Weg nach oben an der Flamme vorbei suchen.

Bezüglich der Temperatur wie des Feuchtigkeitsgrades des Zimmers ist variirt, der Versuch auf 3-8 Stunden ausgedehnt und im Ganzen 6mal wiederholt worden. Nie ist es gelungen irgend einen Cholerakeim auf den Platten nachzuweisen. Es konnte das zunächst daran gelegen sein, dass die Cholerabacillen in der That schon eine Luftübertragung auf so kurze Distanz nicht aushalten, indessen Controlversuche mit Bacillus prodigiosus, ganz in derselben Weise angestellt, haben dasselbe negative Ergebniss gezeitigt. Es war ferner die Frage, ob nicht die Luftströme zu schwach, von zu geringer Dauer gewesen waren. Es wurden daher die Wernich'schen Versuche mit Cholera und Prodigiosus nachgemacht, allerdings mit der Modification, dass die Bacterien nicht als Kartoffel-Reinculturen, sondern mit Kehricht etc. zu einer breiigen, feuchten Masse vermengt, exponirt wurden, eine Abänderung, die für ein Emportreiben von Keimen ungünstiger sein konnte, dagegen sich mehr an natürliche Verhältnisse hielt. Auch hier war das Resultat ein negatives. Im Gegensatz dazu gelang es aber recht wohl, Prodigiosuskeime aufzutreiben beim Versuch im Schacht, wenn nur diese nicht feucht, nicht einfach zusammengetrocknet, sondern als Staub dem Luftstrom ausgesetzt wurden.

Wenn es nun richtig ist, dass schon der Mangel ausgiebiger Verstäubung die Cholerabacillen hindert in die Luft überzugehen, so dürften auch in Abortröhren Keime, die künstlich oder natürlich mit den Fäcalien etc. an die Wände fixirt sind, nicht in der Luft nachweisbar sein. Um darüber Klarheit zu erlangen, wurden in der Absicht, das Bacterium coli, ein bekanntlich in den Abortröhren zu Millionen vorkommender und leicht nachzuweisender Keim, abzufangen, nach dem Petri'schen Verfahren 6mal je 10 Liter Luft aus einem Abortschacht untersucht. Bacterium coli fand sich niemals. Des weiteren ward Prodigiosus in grossem Maassstab, auf einem Kilo flach ausgebreiteten Brodbreies gezüchtet, dann entlang der Wände ebenfalls in den Abtritt versenkt; am 1. 2. 3. und 4. Tag nach derselben Methode entnommene Luftproben zeigten zwar verschiedene ubiquitäre Keime aus der Luft, aber keinen Prodigiosus.

Es sind also angestellt worden: einmal Versuche mit Cholerabacillen

am Modell, zweitens solche mit Bacterium coli und Bac. prodigiosus in Aborten selbst. Beide haben zu denselben negativen Resultaten und im gleichen Sinne geführt. Ich möchte hieraus nur soviel schliessen, dass Cholerakeime in den Aborten günstige Verhältnisse für ein Emporkommen durch die Luft jedenfalls nicht finden werden. Ob es absolut unmöglich ist, dass je ein Cholerabacillus derart aus der Tiefe eines Abtrittsschachtes wieder an die Oberfläche auftreibt, ist eine andere Frage, die ich nicht sicher beantworten möchte. Wer wollte auch beweisen, dass nicht doch einmal einzelne Parzellen eines derartigen Schachtes wirklich trocken werden, dass nicht etwa in Folge von plötzlichen Temperaturunterschieden oder ungewöhnlich starken Luftbewegungen selbst ein Zerfall solcher getrockneten Massen ausnahmsweise eintreten kann. Für diesen Ausnahmefall würde es sich aber wieder um die Frage handeln, sind die Vibrionen der asiatischen Cholera resistent genug, einer Vertrocknung, einer Verstäubung Trotz zu bieten d. h. also, sind sie befähigt, in diesem Zustande zu inficiren, und wenn das geschieht, geschieht es in Form des Commabacillus, wie wir ihn kennen, oder geschieht es in Form einer Spore, die wir zwar noch nicht kennen, deren Existenz aber immerhin vermuthet wird.

Zum Schluss gestatte ich mir, meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Dr. von Baumgarten für die liebenswürdige Anregung und Leitung bei vorliegender Arbeit ergebenst zu danken.

Citirte Literatur.

1. Koch: Berliner klinische Wochenschr. 1885, No. 37.
2. Flügge: Zeitschrift für Hygieine Bd. XIV, 1893.
3. Kitasato: Ibidem Bd. 5, 1889.
4. Berckholtz: Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt Bd. V.
5. Uffelmann: Berliner klinische Wochenschr. 1893 p. 617.
6. Hesse: Zeitschrift für Hygiene Bd. XIV, 1893.
7. Neisser: Ibidem Bd. IV, 1888.
8. William: Ibidem Bd. XV, 1893.
9. Liebermeister: Cholera asiatica und Cholera nostras (Nothnagel's: Spezielle Pathologie und Therapie, Wien 1896).
10. Wernich: Virchow's Archiv Bd. LXXIX.

Ein Fall von Pneumokokkeninfection des Auges.

Von

Dr. B. Honsell

Assistenzarzt am patholog. Institut zu Tübingen.

Wie bekannt, kommt der Diplokokkus Fraenkel-Weichselbaum keineswegs nur in pneumonischen Heerden vor, sondern wird mit oder ohne Beziehung zu einer Erkrankung der Lungen, theils allein, theils mit anderen Bacterien vergesellschaftet in den verschiedensten Organen des Körpers angetroffen.

So können nach Boulay[1] Entzündungen seröser Häute wie Pleuritis, Meningitis, Pericarditis, mancher Schleimhäute, wie Enteritis, Otitis, Dacryocystitis, Vaginitis, ferner Arthritis, Endocarditis sowie die mannigfachsten Abscessbildungen unter Umständen in Beziehung zu einer Pneumokokkeninfection stehen. Boulay's Ausführungen sind in der Folge noch von einer ansehnlichen Zahl von Autoren, ich nenne nur Bozzolo[2], Lannelongue[3], Nannotti[4] (Pneumokokken in Frauenmilch, bei Osteomyelitis, in Nierenabscessen) bestätigt und erweitert worden.

In all den genannten Fällen, abgesehen von Lungenaffectionen, ist freilich der Pneumokokkus offenbar nicht im Stande, für ihn gerade charakteristische, pathologische Veränderungen zu schaffen; dagegen ist ihm neuerdings in der Pathologie des Auges von Uhthoff[5] und Axenfeld[6] wiederum die Rolle eines specifischen Krankheitserregers zugeschrieben worden.

Die beiden Autoren haben im Ganzen 50 Fälle verschiedener Keratitisarten untersucht und hierbei Pneumokokken 29mal unter 85 Fällen von typischem Hornhautgeschwür (ulcus corneae serpens) sowie 2mal bei Panophthalmie nach septischer Keratitis gefunden, niemals dagegen bei irgend einer anderen Erkrankung der Cornea. Auf Grund dieser Ergebnisse und gestützt auf den Thierversuch schliessen die Verff., dass der Pneumokokkus in der Hornhaut ein ganz bestimmtes Krankheitsbild, eben das typische ulcus corneae hervorrufe, während andere Mikroorganismen wie Streptokokken, Staphylokokken, Aspergillus fumigatus etc. zu anderen Zuständen führen.

Wie bei Uhthoff und Axenfeld erwähnt, sind schon von anderer Seite — freilich ohne dass so weitgehende Schlüsse gezogen worden wären,

eine Reihe von Pneumokokkeninfectionen der Cornea beschrieben und bearbeitet worden, so von Pflüger[7], Bach[8], Gasparrini[9], Basso[10], Guaita[11], Cuenod[12], immerhin ist die einschlägige Casuistik eine so reiche noch nicht, dass es nicht gerechtfertigt wäre, ihr einen neuen Fall von Hornhautgeschwür mit consekutiver Panophthalmie anzufügen, in dem sich Pneumokokken neben einer allgemeinen Ausbreitung im Körper auch im Auge vorgefunden haben.

Die Krankengeschichte, für deren gütige Ueberlassung seitens des Vorstandes der Tübinger Augenklinik, Herrn Professor Dr. Schleich, ich an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte, ergiebt folgendes:

20. XII. 96. Anamnese: Karl H. 12 Wochen alt, hat nach der Geburt mehrere Wochen lang an Ikterus und einem „Ausschlag" gelitten. Seit einigen Wochen besteht Diarrhoe, seit 5 Tagen Entzündung des linken Auges mit eitrigen Absonderungen.

Status: Aeusserst decrepides Kind; am Kreuzbein Decubitus, am linken Auge ein grosses, centrales, eitriges Cornealgeschwür; Perforation von Stecknadelkopfgrösse, Bulbus collabirt.

Ordination: Vin. Malag. stdl. 10 Tr. Anisthee, Calomel 0,005 4mal täglich.

In der Folge liessen die Diarrhöen nach. Die Perforation der linken Hornhaut verkleinerte sich etwas, aber der Allgemeinzustand blieb dauernd schlecht.

Am 25. XII. traten multiple Hautabscesse auf, die gespalten und antiseptisch verbunden wurden, am 1. I. 96 wollte die Pflegerin auch kurzdauernde Krämpfe beobachtet haben, am 4. I. erfolgte der Exitus.

Bei der Section fanden sich an der stark abgemagerten Leiche: Furunkel in der Haut des Bauches und der rechten Schenkelbeuge, Decubitus über dem Kreuzbein, fibrinös-eitrige Pleuritis und pneumonische Infiltration des Unterlappens rechts, leichte Gastroenteritis, Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen, fibrinöseiterige Meningitis; am linken Auge: perforirendes Hornhautgeschwür, Panophthalmie.

Bakteriologisch wurden in den pleuritischen und meningitischen Exsudaten, in den Hornhautabscessen, in dem vor und im Auge befindlichen Eiter überall Pneumokokken, stets allerdings zusammen mit Staphylokokken, im Auge auch mit Streptokokken angetroffen. Eine mit dem meningitischen Eiter geimpfte Maus ging in weniger als 24 Stunden ein, in ihrem Blute fanden sich typische Lanzetkokken.

So haben wir es also hier zu thun mit einer Mischinfection von Pneumokokken und pyogenen Kokken, im wesentlichen Staphylokokken. Es fragt sich nun, durch welche Pforte die Infectionserreger — in erster Linie die Pneumokokken — ihren Eingang in den Körper gefunden haben konnten und in wieweit das ganze Krankheitsbild als ein einheitliches aufzufassen ist.

Aus der Reihenfolge, in der etwa die einzelnen Affectionen aufgetreten sind, können wir hier wenig schliessen. Es scheint, als ob bei der Aufnahme des Kindes die Enteritis schon längere Zeit, das Augenleiden erst seit einigen Tagen bestanden, wann aber Pneumonie, Pleuritis, Meningitis einsetzten, darüber ist absolut nichts bekannt, da sie im Leben keine isolierten Symptome gemacht haben.

Trotzdem können, will man von der Möglichkeit kryptogenetischer Infection absehen, doch eigentlich nur Lunge und Auge als der primäre Sitz der Erkrankung in Betracht kommen; denn dass vom Verdauungstractus aus Pneumokokken in die Blutbahn gelangt wären, dafür liegt ein Anhaltspunkt nicht vor, Meningen sowie Pleura stehen in keiner offenen Communication zur Aussenwelt, und Decubitus und Hautabscesse sind gewiss nur als Folgeerscheinungen eines schon bestehenden schweren Allgemeinleidens aufzufassen.

Zwischen diesen beiden etwa möglichen Eingangspforten dürfte freilich nur schwer zu entscheiden sein, sind doch allgemeine Infectionen von der Lunge aus besonders auf Pleura und Meningen keineswegs seltene Vorkommnisse, während andererseits nicht zu bestreiten ist, dass der grosse Eiterheerd im Auge ebenfalls den Ausgangspunkt einer Verbreitung der Krankheitskeime im Körper hätte bilden können.

Was dann die zweite Frage nach der Einheitlichkeit des Leidens betrifft, so könnten etwa die Augenerkrankung, oder auch die Pneumonie mit Pleuritis als selbstständige Affectionen gedacht werden, man müsste sich eben vorstellen, dass zufälligerweise beide Organe von denselben Keimen von aussen her inficirt wurden. Nun bestehen aber im Thränennasengang und den oberen Luftwegen so directe Communicationen zwischen Auge und Lunge — ganz abgesehen davon, dass auch Speichel in den Conjunctivalsack (Uhthoff), Thränenflüssigkeit in den Mund gelangen konnte, — dass demgegenüber eine doppelte Ausseninfection kaum in Betracht kommt. Es darf daher angenommen werden, dass ein einziger Krankheitsheerd die Quelle der Verbreitung der Pneumokokken im Körper gewesen ist.

So wenig eindeutig der Fall auch z. Th. ist, so dürfte er doch in pathologisch-anatomischer Hinsicht auf ein weiteres Fahnden nach Pneumokokken unter ähnlichen Verhältnissen hinweisen und klinisch dürfte er lehren, den zwischen Auge und Lunge bestehenden und zugänglichen Wegen bei Erkrankung des einen der beiden Theile Beachtung zu schenken.

Citirte Literatur.

1. Boulay, Des affections à pneumocoques in dépendents de la pneumonie Paris 1891 (ref. in Baumgarten's Jahresbericht VII, 1891, p. 84).
2. Bozzolo; Sulla presenza del diplococco pneumonico nel latte di donna affetta da polmonite crupale (Rivista generale it. di clinic. med 1891, no. 12 e. 13; ref. ibidem p. 91).
3. Lannelongue, Des ostéomyélites à Staphylocoques, à Streptocoques et à Pneumocoques (Gazette des hôpitaux 1891 p. 379; ref. ibidem p. 88).
4. Nannotti, Contributo alle suppurazioni prodotte dal pneumococco di Fraenkel (Lo sperimentale 1891, no. 12; ref. ibidem p. 88).
5. Uhthoff, Weitere Mittheilungen zur Bacteriologie der eiterigen Keratitis des Menschen (Berliner klin. Wochenschr. 1895, no. 47).
6. Uhthoff und Axenfeld, Beitäge zur pathol. Anatomie und Bacteriologie der eiterigen Keratitis des Menschen. Leipzig 1896, Engelmann.
7. Pflüger, Keratitis ulcerosa chronica mit Uveitis und Hypopyonkeratitis, wahrscheinlich bacillären Ursprungs (v. Graefe's Archiv Bd. XXXVII. Heft 1 p. 208).
8. Bach, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Pneumoniekokkus in der Pathologie des Auges (Archiv f. Augenheilkunde Bd. XXXI. p. 198).
9. Gasparrini, Il diplococco di Fraenkel in pathologia oculare (Annali di Ottalmologia. XXII).
10. Basso, Zur Bacteriologie der Hypopyonkeratitis: XI. Internat. Congress zu Rom.
11. Guaita, Der Fraenkel'sche Diplokokkus in der Pathologie des Auges: XI. Internat. Congress zu Rom.

Ueber Differentialfärbung zwischen Tuberkelbacillen und den Bacillen des Smegma's.

Von

Dr. B. Honsell,

Assistenzarzt am pathologischen Institut zu Tübingen.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit über Smegma- und Tuberkelbacillen weist Grethe[1] auf die Unzulänglichkeit der bis jetzt zur Differencirung der beiden Bacillenarten empfohlenen Methoden hin und schlägt vor, um die Bacillen des Smegmas sicher in Tuberkelbacillenpräparaten zu entfärben, die letzteren nach Weichselbaum (Entfärbung u. zugleich Nachfärbung mit conc. alkohol. Methylenblau) oder auch nach Czaplewski (Entfärbung mit Fluorescin-Methylenblau, Nachfärbung mit conc. alkohol. Methylenblau) zu behandeln.

Ein concreter Fall, in dem auch diese beiden Methoden zu versagen schienen, gab mir zu einer Nachprüfung Veranlassung, über die infolgendem kurz berichtet werden soll.

1. Entfärbung mit Säure allein: altes Koch'sches, Gabbetsches Verfahren, Entfärbung mit Salzsäure 1:4, mit 5% Schwefelsäure. Die Resultate waren dieselben, die Grethe und andere Autoren vor ihm erlangt hatten, selbst stundenlange Säurewirkung entfärbte die Smegmabac. nicht.

2. Entfärbung mit Säure, dann mit Alkohol: Methoden von Ehrlich, von Ziel-Neelsen. Beide Verfahren liessen die Smegmabacillen roth; eine Ausdehnung der Säurebehandlung hatte keinen Effect; erst eine Ausdehnung der Alkoholbehandlung auf eine $^3/_4$-1 Stunde, oder Verwendung von Alkohol absol. statt des vorgeschriebenen 70% Spiritus auf die Dauer von 10 Minuten brachten die Smegmabacillen zum Verschwinden.

3. Entfärbung mit Säure und Alkohol in derselben Lösung: Methoden von B. Fraenkel, Czaplewski-Grethe, Czaplewski mit Verwendung von Ebner'scher Flüssigkeit, Günther. Sämmtliche Verfahren, wenn nach der Vorschrift ausgeführt, liessen die Smegmabacillen gefärbt, dagegen gelang eine Entfärbung nach der erst angeführten Czaplewski-

---

[1]) Fortschritte d. Medicin Bd. XIX, No. 9.

schen Methode bei Einwirkung des Methylenblau auf die Dauer von 10 Minuten, nach der zweiten bei Anwendung der Ebner'schen Flüssigkeit für $^1/_2$ Stunde, nach der Günther'schen Methode bei Verlängerung der Salzsäurealkoholbehandlung (Alkoh. absol. 97,0 HCl. 3,0) ebenfalls auf 10 Minuten.

4. Entfärbung mit Alkohol allein: Entfärben mit Alkohol absol., Nachfärben mit conc. wässerigem Methylenblau und die Weichselbaum-Grethe'sche Methode. Bei ersterem Verfahren waren nach 10 Min. Alkoholwirkung noch rothe Smegmabac. zu finden, nach 15 Minuten keine mehr; bei letzterem, das nach Weichselbaum auf wenige Minuten ausgedehnt werden soll, waren nach 10 Min. ebenfalls noch vereinzelte Smegmabacillen zu treffen, 2mal selbst noch nach 20 Min., 1mal nach $^1/_2$ Stunde.

5. Entfärbung mit kochendem Wasser (Kaufmann) und Verseifung der fettigen Bestandtheile der Präparate vor, während oder nach der Fuchsinbehandlung, letzteres als Methode zur Differentialdiagnose von Smegmabacillen und Tuberkelbacillen von Bienstock und Würtz angegeben. Die Smegmabacillen waren nicht constant, wenn auch in einzelnen Präparaten, entfärbt; eine längere Ausdehnung dieser Methoden hatte auch Entfärbung der Tuberkelbacillen eventuell zur Folge.

6. Behandlung der Präparate mit fettlösendem Mittel (Aether, Benzin, Chloroform) vor, während oder nach der Fuchsinfärbung unterstützt die Einwirkung des Alkohols, indess nur in geringem Grade.

Es dürfte aus den bisherigen Zusammenstellungen hervorgehen, dass allerdings wie Grethe angiebt, am ehesten eine Differentialdiagnose zwischen Smegma- und Tuberkelbacillen durch Verwendung von conc. Alkohol zur Entfärbung ermöglicht ist, dass aber der Alkohol combinirt mit Säure — sei's bei gleichzeitiger, sei's bei hintereinanderfolgender Einwirkung — energischer und gleichmässiger wirkt als absoluter Alkohol allein und dass auch dann immer noch eine Entfärbungsdauer von 10 Minuten (bei Säure und Alkohol getrennt, muss letzteres allein 10 Minuten einwirken) nöthig ist um die Smegmabacillen zum Verblassen zu bringen, wie denn keine der einschlägigen Methoden ohne entsprechende Verlängerung der Entfärbungsprocedur zum Ziele führt[1].

Da bei Verfahren, welche Entfärbung und Nachfärbung combiniren, eine Ausdehnung der Behandlung nur auf Kosten der Klarheit des mikroskopischen Bildes möglich ist, wenigstens in dickeren Ausstrichpräparaten, mit denen hier auch gerechnet werden muss, so dürfte am meisten zu em-

[1]) Es sei hier darauf hingewiesen, dass Smegmabacillen verschiedener Herkunft sich verschieden bezüglich ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Alkohol etc. verhalten können, so wurden dieselben in einzelnen Fällen schon durch 10 Min. langer Einwirkung von Ebner'scher Flüssigkeit oder Fraenkel'scher Mischung entfärbt. Die oben verzeichneten Resultate gelten also nur für die resistentesten Formen, die gefunden wurden.

pfehlen sein: Carbolfuchsinfärbung in der gewöhnlichen Weise, Abspülen und Abtrocknen, Einlegen mit Säurealkohol (Alkoh. absol. 97,0 H.Cl. 3,0) für 10 Min., Abspülen und Nachfärben mit halb mit Wasser verdünntem alkoholischen Methylenblau; wo sich dann auf blauem Grunde rothe Bacillen finden, sind sie nur noch als Tuberkelbacillen anzusprechen.

Wenn diese Methode auch nicht neu ist, so erschien es doch nicht unwichtig, sie gegenüber den von Grethe empfohlenen Verfahren wieder in Erinnerung zu bringen und die Dauer festzustellen, während welcher der saure, conc. Alkohol einwirken muss, um Smegmabac. zu entfärben.

Nachtrag: „Während der Drucklegung dieser Notiz erschien in den Fortschritten der Medicin 1896 No. 23 u. 24 eine dieselbe Frage behandelnde Arbeit von Bunge und Trautenroth. Die beiden Autoren haben, wenn auch nur ausnahmsweise noch widerstandsfähigere Smegmabacillen gefunden und empfehlen eine Vorbehandlung der Urinpräparate mit 5% Chromsäure auf mindestens 15 Min. Färbung mit Carbolfuchsin, Entfärbung mit Säure und conc. alkohol. Methylenblau".

Fürstlich priv. Hofbuchdruckerei (F. Mitzlaff), Rudolstadt.

ARBEITEN

AUF DEM GEBIETE

DER

PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

UND

BACTERIOLOGIE

AUS DEM

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN INSTITUT ZU TÜBINGEN

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. P. von BAUMGARTEN
o. ö. Professor der Pathologie an der Universität Tübingen

BAND II
HEFT 3

Mit 6 Steindrucktafeln

Zugleich als Festschrift

für Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Ernst Neumann-Königsberg

BRAUNSCHWEIG
HARALD BRUHN
Verlagsbuchhandlung für Naturwissenschaft und Medicin
1899

Herrn Geheimen Medicinalrath

Prof. Dr. Ernst Neumann

zur

Feier des Jubiläums

seiner

30jährigen Thätigkeit

als ordentlicher Professor

der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie

gewidmet.

Hochverehrter Herr Jubilar!

Dreissig Jahre sind am heutigen Tage verflossen, seitdem Sie, hochverehrter Herr Geheimrath, Ihr bedeutungsvolles Amt als ordentlicher Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie an der Universität Königsberg angetreten haben. Die ursprüngliche Absicht, Ihnen an diesem Tage eine Festschrift grösseren Styls, von der Gesammtheit Ihrer Schüler verfasst, darzubringen, scheiterte leider an äusseren Schwierigkeiten. Aber der Wunsch, diesen Tag nicht ohne ein Zeichen dankbaren Andenkens, öffentlicher Ehrung vorübergehen zu lassen, blieb lebendig, und so entstand in mir der Plan, Ihnen, hochverehrter Herr Geheimrath, ein Heft der „Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen“ als Festgabe zu überreichen. Wie es den Säemann freut, das von ihm ausgestreute Korn aufgehen zu sehen in fruchtbringender Saat, so wird es auch den Lehrer erfreuen, wenn als Ertrag seiner Lehren und Anregungen eine frische Saat wissenschaftlicher Arbeit aus den Laboratorien seiner Schüler hervorgeht. Dass ausser mir und meinen derzeitigen Schülern auch noch Ihr langjähriger verdienstvoller Assistent, Herr Priv.-Doc. Dr. Askanazy, einen Beitrag zu dem vorliegenden Hefte geliefert hat, giebt der festlichen Bestimmung des letzteren einen weiteren Ausdruck; eine grössere Ausdehnung durfte die Betheiligung anderer Forscher aus dem Kreise Ihrer Schüler nicht erfahren, weil sonst das Heft seinem Charakter als ein Bestandtheil der „Arbeiten a. d. Tübinger pathologischen Institut“ zu sehr entfremdet worden wäre.

Es ist hier nicht der Ort, die Errungenschaften, welche die Pathologie und die Medicin überhaupt Ihren Arbeiten, hochverehrter Herr Jubilar, verdankt, aufzuzählen und in ihrer Bedeutung zu erörtern. Dieselben sind mit ehernen Lettern in die Annalen unserer Wissenschaft eingetragen, und so lange es eine wissenschaftliche Medicin giebt, so lange die medicinische Wissen-

schaft eine Gemeinde hat — so lange wird Ihr Name, hochverehrter Herr Jubilar, als einer der besten und erleuchtetesten Forscher auf diesem Gebiete anerkannt und gefeiert bleiben. Ich will hier nur an die ganz allein Ihnen und Niemandem sonst gehörende Entdeckung der blutbildenden Thätigkeit des rothen Knochenmarks erinnern, eine monumentale wissenschaftliche That von grösster Bedeutung und Tragweite für die medicinischen Grundwissenschaften: Physiologie und Pathologie!

Ihren hervorragenden Verdiensten als Forscher stehen Ihre Erfolge als Lehrer ebenbürtig zur Seite. Die Wahrheit und Klarheit Ihrer Darstellung, die greifbare Deutlichkeit, mit welcher Sie Wesentliches und Unwesentliches, Bewiesenes und Hypothetisches von einander abgrenzten, machte Ihre Vorträge zu einem erlesenen geistigen Genuss und zu einer Quelle gediegener Kenntnisse für Ihre Schüler. In besonders tiefer und nachhaltiger Wirkung offenbarte sich Ihre Lehrergabe denjenigen Ihrer Schüler, denen es vergönnt war, unter Ihrer Führung wissenschaftliche Aufgaben zu behandeln oder sich ganz dem Dienst der Wissenschaft, der akademischen Laufbahn zu widmen. Welch' Beispiel unermüdlicher Hingebung, rastlosen Fleisses gaben Sie uns! Welch' Beispiel strengster Gewissenhaftigkeit gegen sich selbst, peinlichster Vorsicht und alles überdenkender Umsicht! Und trotz aller weisen Zurückhaltung und kritischen Schärfe — welche Freude und Lust am positiven Schaffen, an der Feststellung jedes wirklichen Erkenntnissfortschrittes! So forschten und schufen Sie selbst, hochverehrter Herr Jubilar, und so lehrten Sie uns untersuchen und arbeiten. Wir sind stolz und glücklich, eine solche Schule genossen und „Ihres Geistes einen Hauch verspürt zu haben".

Möchten Sie, hochverehrter Herr Jubilar, noch lange Jahre Ihres hohen Berufes als Forscher und Lehrer walten zum Ruhme der medicinischen Wissenschaft und zum Heil und Frommen Ihrer Schüler! — Dies wünscht von Herzen

Ihr Sie hochverehrender

stets dankbarer Schüler

Professor Dr. P. Baumgarten.

Inhalt

Seite

Henke, Dr. F., Die experimentelle Erzeugung von Diphtherie bei Thieren durch die Loeffler'schen Diphtheriebacillen 321

Gaiser, Dr. R., Zum Identitätsnachweise von Perlsucht und Tuberkulose 368

Kelber, Dr. E., Ueber die Wirkung todter Tuberkelbacillen . . . 378

Grunert, Dr. F., Experimentelle Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns bei Tauben 390

Lippert, Dr. H., Ueber Amyloïdentartung nach recurrirender Endocarditis 408

Mahler, Dr. E., Ein Beitrag zur Theorie der Hemicephalie 421

Fleischer, Dr. B., Ueber einen Fall von Akranie mit Amnionverwachsung und seitlicher Nasenspalte und über einen Fall von Nothencephalie 430

Schittenhelm, Dr. A., Ein Fall von vollständiger Agenesie des Vorder-, Mittel- und Zwischenhirns 444

Askanazy, Privatdocent Dr. Max, Ueber multiple Neurofibrome in der Wand des Magendarmkanals 452

Brückmann, Dr. P., Ein Fall von Lymphdrüsen- und Bauchfellstuberkulose combinirt mit myelo- und lieno-lymphatischer Leukämie 468

Walz, Dr. H., Ueber die Beziehungen der lymphatischen Leukämie („Lymphocytenleukämie") zum Knochenmarke und zum reticulären Gewebe 478

Baumgarten, Prof. Dr. P., Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose 499

Die experimentelle Erzeugung von Diphtherie bei Thieren durch die Löffler'schen Diphtheriebacillen.

Von

Dr. Friedrich Henke,

I. Assistenzarzt am Pathologischen Institut in Tübingen.

Wenn auch wohl der Satz, den die deutsche Diphtheriecommission auf dem VIII. internationalen hygienischen Congresse (Budapest 1894) an die Spitze ihres Berichtes stellte: „Der Löffler'sche Bacillus ist der Erreger der Diphtherie, Zweifel an seiner ätiologischen Bedeutung bestehen nicht mehr", — in der That der überwiegenden Stimmung in der ganzen medicinischen Welt entsprechen dürfte, so haben sich diesem Glaubenssatze doch eine Anzahl gewichtiger Stimmen nicht oder nur sehr mit Vorbehalt angeschlossen. Am entschiedensten und schonungslosesten hat Hansemann seine Bedenken gegen die ätiologische Bedeutung des Löffler'schen Diphtheriebacillus formulirt. Er gelangt — freilich weniger auf Grund eigener Untersuchungen — zu einem völlig negativen Standpunkt.

Andere sehr gewichtige Stimmen, Namen wie R. Virchow und von Baumgarten, gestehen dem Diphtheriebacillus eine nur mehr untergeordnete, höchstens gleichberechtigte Mitbetheiligung bei dem Zustandekommen des diphtherischen Processes zu und fassen als die eigentlichen Angreifer der Gewebe bei der menschlichen Diphtherie die Streptokokken auf. Die Löffler'schen Bacillen können hinzukommen und es handelt sich dann, wie wir es bei anderen Krankheitsprocessen kennen, ätiologisch um eine Mischinfection.

Wenn wir zusehen, auf welchen Standpunkt bezüglich der ätiologischen Bedeutung des Löffler'schen Bacillus sich die neuesten Lehrbücher der Bacteriologie und Pathologie stellen, so sehen wir, dass die bacteriologischen, so auch die neue Bearbeitung des Flügge'schen Lehrbuchs, trotz geltend gemachter Bedenken rückhaltslos für den Löffler'schen Bacillus als den ausreichenden Erreger der menschlichen Diphtherie eintreten[1]. Dagegen sind die Aeusserungen über den Diphtheriebacillus in den neuesten pathologischen Handbüchern zumeist nicht so unbedingt zustimmend, sie sprechen

[1]) Lehmann (Grundriss der Bacteriologie und Lehrbuch der speciellen bacteriologischen Diagnostik, München 1896), ebenso Würtz (Précis de Bactériologie clinique, Paris 1895) treten in eine Discussion gar nicht ein. Heim (Lehrbuch der bacteriologischen Untersuchung und Diagnostik 1894) und die neueste Auflage von Günther 1895 sprechen von dem Löffler'schen Bacillus als dem sicheren Erreger der Diphtherie.

mehr nur von einem mehr oder weniger hohen Grad von Wahrscheinlichkeit für die ätiologische Bedeutung des Bacillus. Am meisten entgegenkommend spricht sich Birch-Hirschfeld in der neuesten Auflage (1895) seiner speciellen Pathologischen Anatomie aus. Er sagt: „Die Untersuchungen Löfflers ergaben mit höchster Wahrscheinlichkeit den bacillären Ursprung der als Diphtherie bezeichneten specifischen Infectionskrankheit, eine Annahme, die so zahlreiche und gewichtige Bestätigungen erhalten hat, dass gegenwärtig die specifische Bedeutung des Löffler'schen Diphtheriebacillus für die hier besprochene Krankheit fast allgemein anerkannt wird". Ebenso hält Orth (Pathologisch-anatomische Diagnostik 5. Aufl. 1894) „den Löffler'schen Bacillus nach den neueren Untersuchungen für genügend legitimirt". Die neueste Auflage von Ziegler (Allgemeine Pathologie 1895) urtheilt bei der Besprechung des Diphtheriebacillus ähnlich, dass er „höchstwahrscheinlich die Ursache der Diphtherie sei". Am zurückhaltendsten drückt sich die neueste specielle pathologische Anatomie von E. Kaufmann (1896) aus: „als Erreger dieser Erkrankung (der Diphtherie) gelten die Klebs-Löffler'schen Diphtheriebacillen".

Wir sehen, dass gegenüber der Sicherheit, mit der von Seiten der Hygieniker der Löffler'sche Bacillus als der alleinige und unzweifelhafte Erreger der Diphtherie proklamirt wird, die Meinungen unter den Pathologen noch erheblich auseinander gehen, wenn auch diejenigen, die dem Bacillus jede Bedeutung bei dem diphtherischen Process absprechen, wie Hansemann, zu den Ausnahmen gehören dürften.

Und doch ist selbstredend die Frage, ob wir in dem Löffler'schen Bacillus den wirklichen Erreger der epidemischen Diphtherie vor uns haben, nicht nur für die Therapie, die Serumtherapie, die heute im Mittelpunkt des Interesses steht, sondern ebenso sehr für die Theorie, die Pathologie und Pathogenese dieser Krankheit von der grössten Bedeutung. Was den ersteren Punkt betrifft, so stimme ich mit C. Fraenkel (10) insofern vollständig überein, als ich auch glaube, dass schon die Ausschaltung der Toxinwirkungen des Löffler'schen Bacillus durch das Behring'sche Serum von Bedeutung wäre, auch wenn die Löffler'schen Bacillen nicht die Erreger der Diphtherie sind. Denn die Löffler'schen Bacillen vegetiren, vielfach in grosser Menge, in den diphtherischen Membranen, das ist unbestreitbar, und sie produciren, wie wir wissen, sehr wirksame Gifte. Aber dass trotzdem die Bedeutung des Behring'schen Serums sehr erheblich verlieren würde, wenn es nur die Giftstoffe beliebiger in den pathologischen Producten der Diphtherie saprophytisch wachsender Bacterien unschädlich machen würde, statt die wirklichen Erreger resp. ihre wirksamen Giftstoffe zu treffen, das liegt doch wohl auf der Hand. Wenn wir ein stark ulcerirtes Carcinom haben und wir schalten durch ein entsprechendes antitoxisches Serum die Giftwirkung der auf der Ulcerationsfläche wuchernden sapro-

phytischen oder auch pathogenen Mikroben aus, so befreien wir damit den Körper von der ihn vielleicht sogar stärker schädigenden Intoxication, aber wir bekämpfen damit doch nicht die eigentliche Krankheit, die maligne Geschwulst. Auf einen anderen Gesichtspunkt, weshalb man bei der Beurtheilung des Behring'schen Serums von der ätiologischen Bedeutung des Löffler'schen Bacillus absehen könnte, macht Ganghofner (90, pag. 13) aufmerksam. Er weist auf die hochinteressante von Roux, Calmette, Phisalix u. A. festgestellte Thatsache hin, dass manche Antitoxine auch gegen artfremde Gifte wirken, z. B. Diphtherieserum gegen Tetanusbac.-Toxine oder auch gegen Schlangengift oder Abrin und Ricin. Diese Beobachtung, die geeignet erschien, die Specifität der hypothetischen Antitoxine vollständig zu verneinen, gilt aber nach neueren Feststellungen[1] doch nur innerhalb gewisser Grenzen. Es besteht doch ein erheblicher quantitativer Unterschied in der Wirkung der betreffenden Antitoxine derart, dass das Immunserum von gegen Diphtherie immunisirten Thieren doch am wirksamsten gegen die Diphtherietoxine ist, wirksamer als beispielsweise Tetanusantitoxin. Also auch hinsichtlich dieses Gesichtspunktes würde das Diphtherieheilserum bedeutend an Werthigkeit verlieren, wenn der Löffler'sche Bacillus nicht der Erreger der Diphtherie ist.

Dass aber auch theoretisch nicht nur für die Prophylaxe und ähnliche Fragen, sondern auch für die ganze Pathologie der Diphtherie die Frage nach der Aetiologie, nach der Bedeutung des Bacillus von grösstem Gewicht ist, liegt auf der Hand. Freilich ist die Bacteriologie, besonders Behring in seiner Geschichte der Diphtherie[2] in der Werthschätzung der Bedeutung des Löffler'schen Bacillus für die pathologische Anatomie sehr viel zu weit gegangen und seine Ueberhebungen gegenüber der pathologischen Anatomie, gerade in der Frage der Pathologie der Diphtherie, haben durch Orth (52) die gebührende Zurückweisung erfahren. Aber naturgemäss wird doch das ätiologische Moment für das Studium der Pathogenese einer Krankheit ein wichtiger Factor sein, und schon die Abtrennung pathologisch-anatomisch ähnlicher Processe[3] mit Hilfe der specifischen Erreger ist von grosser Bedeutung. Die Bacteriologen freilich möchten jeden Catarrh, wo sie den Löffler'schen Bacillus finden, zur Diphtherie rechnen. Wenn dieser Bacillus

---

[1]) Calmette (56). Dadurch ist die Hoffnung, die man nach den ersten interessanten Mittheilungen von Roux, Calmette u. A. in dieser Richtung haben konnte, es werde vielleicht gelingen können, ein Universalheilimmunserum für alle Infectionskrankheiten zu finden, wieder viel geringer geworden.

[2]) pag. 46.

[3]) Aehnlich verhält es sich bei der Tuberkulose. Wohl ist der Riesenzellenhaltige Epitheloïdzelltuberkel, längst vor der Entdeckung des Erregers der Tuberkulose, eine charakteristische pathologisch-anatomische Einheit gewesen, aber doch vermissen wir heutzutage in zweifelhaften Fällen ungerne den Nachweis der Bacillen.

wirklich bei keiner anderen Affection und nie normaler Weise sonst gefunden würde, so müsste man ihnen ein gewisses Recht dazu einräumen.

In der ganzen Frage nach der ätiologischen Bedeutung des Löffler'schen Bacillus ist es besonders ein Punkt, über den die Meinungen und auch die thatsächlichen Angaben und Feststellungen noch immer sehr auseinandergehen, das ist die Reproduction der in Rede stehenden Krankheit bei Thieren mit Hilfe der gefundenen Erreger. Das bleibt doch immer die ausschlaggebendste der bekannten Koch'schen Forderungen für die Legitimation eines neugefundenen pathogenen Mikroben, und das ist auch der Punkt, der am meisten das Interesse des experimentirenden Pathologen wachrufen wird, indem es ihm gegebenenfalls ermöglicht wird, an Thieren genau die ganze Pathogenese der Infectionskrankheit in jeder Phase zu studiren, wie dies z. B. in klassischer Weise von v. Baumgarten für die Tuberkulose durchgeführt worden ist.

Wie steht es nun mit den Thierversuchen bei der Diphtherie? Da beginnen schon bei der wichtigsten Vorfrage die Meinungsverschiedenheiten, nämlich bei der Frage, sind denn irgend welche Thiere für die Diphtherie überhaupt empfänglich? Während C. Fraenkel (10) das Vorkommen einer natürlichen Infection bei Thieren in Abrede stellt, sagt Hansemann (54): „es ist eine Thatsache, dass Tauben, Kälber, Pferde, Katzen etc. an Diphtherie erkranken können und dass diese Krankheit gelegentlich auf den Menschen übertragen wurde". Zweifellos kommen besonders bei Kälbern und beim Geflügel, Hühnern und Tauben, wie die Veterinärpathologen[1] sagen, „diphtheroïde" Erkrankungen der Rachen- und Halsorgane vor. Aber niemals ist bei diesen spontanen Erkrankungen der Thiere der Löffler'sche Diphtheriebacillus gefunden worden, sondern andere Mikroorganismen, die gleichfalls von Löffler (39) studirt und als die muthmaasslichen Erreger dieser Erkrankungen beim Thier festgestellt worden sind. Jedenfalls gelingt es mit den ganzen Producten der menschlichen Diphtherie, den Membranen, bei den dazu verwendeten Thieren, Kaninchen, Hühnern und Tauben, eben auch nur in einem nicht sehr grossen Procentsatz der Fälle und nur sehr unvollkommen die menschliche Diphtherie wieder zu erzeugen. Wir werden des Näheren auf diesen Punkt zurückzukommen haben, der mir in allen Discussionen über die Thierversuche mit

---

[1]) Vergl. z. B. Kitt (Bacterienkunde und Pathologische Mikroskopie, p. 341 ff. Wien 1893), der sich übrigens dahin ausspricht, dass „die Aehnlichkeiten, welche hier zwischen den Erkrankungen des Menschen und der Thiere bestehen, theilweise rein äusserliche und klinische seien; die diphtheroïden Erkrankungen des Geflügels haben mit der Diphtherie des Menschen sicher nichts zu thun". Auch die Uebertragungen von den entsprechenden Thieren auf den Menschen oder umgekehrt, wie sie von Gerhardt, Ritter, Klein berichtet werden, sind doch wohl nicht über jeden Zweifel erhaben.

Diphtheriebacillen bisher noch nicht genügend scharf hervorgehoben worden zu sein scheint[1].

Noch unvermittelter aber stehen sich die Anschauungen gegenüber über das, was man nun mit dem Löfflerschen Bacillus auf den Schleimhäuten von Thieren erzeugen kann, ob das Diphtherie[2] ist oder nicht. Es ist dabei natürlich nicht die Rede von der Intoxication, die bei Meerschweinchen besonders, aber auch bei anderen Thieren, durch subcutane Infection, zu erzielen ist. Dieser pathologische Effect wird ja auch von den enragirtesten Verfechtern des Diphtheriebacillus nicht für ein Abbild der menschlichen Diphtherie erklärt werden. Es beweisen die bekannten Erscheinungen an den Meerschweinchen nur die ausserordentlich starken Giftwirkungen der Löffler'schen Bacillen. Dagegen werden die Schleimhautaffectionen, die man, dem natürlichen Auftreten der Krankheit beim Menschen entsprechend, bei geeigneten Thieren mit den Löfflerschen Bacillen zu erzeugen versucht hat, von den Anhängern und den Gegnern des Bacillus fast entgegengesetzt beurtheilt. E. Roux, C. Fraenkel, M. Wolff u. A. sehen in der an der Kaninchentrachea hervorgerufenen Affection in allen ihren anatomischen und klinischen Erscheinungen ein vollständig übereinstimmendes Abbild der menschlichen Diphtherie, während ihr die Gegner des Bacillus, besonders Hansemann, jede Aehnlichkeit mit dem menschlichen Croup absprechen.

Bei dieser Verschiedenheit der Anschauungen über die Reproduction des diphtherischen Processes beim Thier vermittels der Löfflerschen Bacillen, erschien es mir von Werth zu sein, diese Frage einer erneuten ausgedehnten Untersuchung zu unterwerfen. v. Bergmann (33) bezeichnet in der Discussion der Berliner Medicinischen Gesellschaft über das Diphtherieheilserum die Frage nach der Identität der durch den Löffler'schen Bacillus

---

[1]) Wenn Hansemann (Berliner klinische Wochenschr. 1895 p. 684) seinen Gegnern, besonders C. Fraenkel, eine petitio principii vorwirft, wenn sie sagen, die Diphtherie der Thiere erkennen wir nicht als solche an, weil die Löffler'schen Bacillen bei dieser Affection fehlen, so hat er von seinem Standpunkt aus natürlich vollständig Recht. Denn es soll ja gerade erst bewiesen werden, dass die Löffler'schen Bacillen die Erreger der Diphtherie sind. Aber ich glaube eben doch, dass die betreffenden thierischen Affectionen der menschlichen Diphtherie nicht gleichzusetzen sind, weil schon mit den ganzen Producten, mit den Membranen, wie gesagt, ein analoger Process bei diesen Thieren nicht hervorzurufen ist. Die Membranbildung auf Schleimhäuten ist eben pathologisch-anatomisch kein so specifischer Process, wie beispielsweise ein Tuberkel mit allen seinen charakteristischen Attributen.

[2]) Ich habe absichtlich auch schon in der Ueberschrift „Diphtherie" gesagt, und nicht Diphtheritis, weil untersucht werden soll, ob und in wieweit sich mit den Löffler'schen Bacillen bei den entsprechenden Thieren eine Affection reproduciren lässt, die mit der beim Menschen vorkommenden Infectionskrankheit, der Bretonneau'schen Diphtherie, übereinstimmt.

erzeugten Krankheit beim Kaninchen mit der Diphtherie des Menschen einfach als eine Hypothese, „eine Hypothese, die mit Recht besteht, weil sie nicht widerlegt ist". Und ich glaube, dass gerade hier der Entscheid in der pathologisch-anatomischen Beurtheilung liegen muss, ob der Process, den man gegebenen Falls auf den thierischen Schleimhäuten hervorrufen kann, eine wirkliche Analogie der menschlichen Diphtherie darstellt oder nicht. Aus verschiedenen Gründen ist die Frage von grosser Bedeutung. Einmal wird von Manchen[1] gerade dem Ausfall dieser Thierexperimente eine wesentliche Beweiskraft für die ätiologische Bedeutung des Löffler'schen Bacillus beigemessen. Dann aber wäre, wie schon oben angedeutet, zutreffenden Falls es ermöglicht, die ganze Pathologie der Krankheit in allen ihren Phasen genau zu studiren, besonders auch die Bedeutung der Mischinfection, die Mitwirkung der Streptokokken u. s. w. zu beurtheilen. Namentlich aber wäre, wenn die Identität des Processes beim Thier feststehen würde, eine sichere Basis für therapeutische Versuche aller Art gegeben, für die Prüfung jeder einzelnen Componente der Wirkungsweise der Immunsera oder anderer auf ätiologischer Grundlage aufgebauter Heilmittel.

Aber auch wenn ein bestimmter Entscheid nach der einen oder anderen Seite nicht zu treffen ist, so sollte doch festgestellt werden, was das Thatsächliche bei diesen Thierversuchen ist, ob ihnen überhaupt ein Werth beigemessen werden kann, als einer specifischen Affection, und wenn, welche Grenzen und Einschränkungen dieser künstliche Process gegenüber der beim Menschen vorkommenden natürlichen Erkrankung erleidet. Bei dem Versuch, diese Fragen zu beantworten, schien mir die objective Feststellung folgender 3 Punkte von ausschlaggebender Bedeutung zu sein.

Einmal ist die von Hansemann aufgestellte, aber nicht auf eigene Untersuchungen gestützte Behauptung richtig, dass es auch mit anderen Bacterienreinculturen, z. B. den Eiterkokken oder dem Bact. coli gelingt, denselben membranösen Process auf der Schleimhaut beim Thier hervorzurufen, wie mit den Diphtheriebacillen? Vor Allem war dabei festzustellen, ob

---

[1]) E. Roux beginnt z. B. seine zweite Abhandlung über die Diphtherie (66) mit dem Satz: Die Diphtherie ist eine durch den Löffler'schen Bacillus hervorgerufene Infectionskrankheit, wie die Wiederzeugung der Krankheit beim Thier durch den Bacillus beweist.

Es besteht übrigens unter den Bacteriologen eine merkwürdige Uneinigkeit darüber, welcher Punkt eigentlich der ausschlaggebende Beweis für die ätiologische Bedeutung des Löfflerschen Bacillus ist. Von den meisten wird die Erzeugung von Lähmungen bei den Thieren mit den Toxinen mit für das wichtigste Beweismoment gehalten. Dagegen hält das neuste bacteriologische Lehrbuch, die neue Auflage von Flügge (21) gerade diesen Punkt für unwesentlich und jedenfalls für nicht specifisch. Heim (20) erblickt den Hauptbeweis für die Werthigkeit des Bacillus in dem klinischen Erfolg des Behring'schen Diphtherieheilserums.

auch anderen in den diphtherischen Membranen vorkommenden Mikroorganismen, besonders den Strepto- und Staphylokokken, auch dem Bact. coli[1] das man öfters in ihnen findet, ebenfalls diese Fähigkeit zukommt. Dass insofern die Erzeugung pseudomembranöser Entzündungen auf Schleimhäuten, besonders der Trachea, nichts Specifisches ist, als es mit verschiedenen mechanischen, thermischen und chemischen Schädlichkeiten, Ammoniak (Weigert), Cantharidentinctur (Bretonneau), verdünnten Sublimatlösungen (Trendelenburg) gelingt, croupöse Scheimhautaffectionen der Trachea hervorzurufen, ist bekannt. Der zweite Punkt, von C. Fraenkel als der Cardinalpunkt in der ganzen Frage bezeichnet, wäre der: Hat der hervorgerufene Process einen progredienten Charakter, oder nicht. Von Hansemann wird dies verneint. Der dritte Punkt betrifft die von Baumgarten (61) aufgestellte Forderung, dass „das histologische Verhalten der experimentell mittels Diphtheriebacillen erzeugten Membran mit demjenigen der Membranen bei epidemischer Diphtherie des Menschen in allen wesentlichen Punkten übereinstimmen müsse". Ich habe diesem Punkt besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Frühere Versuche mit den ganzen diphtherischen Membranen.

Schon längst, ehe man von dem Löffler'schen Bacillus etwas wusste, sind Untersuchungen, besonders an Kaninchen gemacht worden über die Reproduction des diphtherischen Processes beim Thier. Ich glaube es ist von Wichtigkeit, kurz über die hauptsächlichsten dieser Versuche zu berichten, um ein Urtheil darüber zu gewinnen, was schon mit der Verimpfung ganzer Membranen auf Thiere zu erreichen ist, und wie die damit gewonnenen Resultate von den früheren Untersuchern beurtheilt worden sind. Denn viel mehr wird man auch nicht von der isolirten Verimpfung der Erreger erwarten können, wenn man mit den ganzen Krankheitsproducten, den Membranen, schon nicht regelmässig und nicht ein vollständig analoges Bild der Erkrankung beim Menschen hervorrufen kann.

Für die Diphtherie liegen solche Uebertragungsversuche besonders ungünstig. Selbst wenn Gelegenheit gegeben wäre, am Menschen, etwa einem Verbrecher, Impfungen mit Diphtheriebacillen vorzunehmen, so würde auch ein solcher Versuch, wenn er negativ ausfallen würde, nicht ganz beweisend gegen den Bacillus sein, wenn man sich daran erinnert, dass solche Impfungen am Menschen mit ganzen Membrantheilen auch nicht immer einen sicheren Effect gehabt haben. Der bekannte französische Diphtherieforscher Trousseau, aber auch noch mehrere Andere, haben an sich selbst und ihren Zuhörern solche Impfungen an den Tonsillen und am Gaumen-

[1]) De Blasi und Russo-Travali (80). Vielleicht war auch der „Diphtheriebacillus" von Emmerich (79) ein zur Coli-Gruppe gehöriger Bacillus.

segel, sogar mit Verletzung der Schleimhaut vorgenommen, aber ohne Erfolg. Ohne die Annahme einer gewissen Disposition, die in sehr verschiedenen Umständen begründet sein kann, kommt man auch bei der Diphtherie nicht aus. Denn dass die Diphtherie eine ansteckende Krankheit ist, ist durch zu viele klinische Erfahrungen, besonders auch durch die Thatsache der Ansteckung von Aerzten bei der Aspiration von Membranen bei der Tracheotomie u. s. w. sicher bewiesen.

Wohl die ersten Versuche mit der Uebertragung diphtherischen Materials auf Thiere wurden von Tommasi und Hüter (1) 1868 gemacht. Doch kommen diese hier weniger in Betracht, weil die Impfungen nicht auf die Schleimhäute der Thiere geschahen. Die ausgedehntesten Versuche der Verimpfung auf Schleimhäute stammen von Trendelenburg (34) und Örtel (68). Trendelenburg hat an 52 Thieren, hauptsächlich Kaninchen, auch an einigen Tauben, experimentirt, denen er Stücke von Membranen, die bei Tracheotomien oder Sectionen an Diphtherie Verstorbener gewonnen waren, am häufigsten nach Tracheotomie in die Luftröhre oder den Kehlkopf einbrachte. In 11 Fällen nur hatte er Erfolg, d. h. das Resultat war eine Membranbildung in der Trachea, die, wie er berichtet, dem Bild des menschlichen Croups in der Trachea durchaus analog war.

Es war eine unzweifelhaft diphtheritische resp. croupöse Entzündung entstanden; es fanden sich in der Schleimhaut mehr oder weniger adhärente feste grau-weisse Membranen z. Th. von röhrenförmigem Charakter. Nach der Beschreibung erreichten diese aber nur selten eine sehr erhebliche Ausdehnung. Niemals gelang es vom Rachen aus, wo die Impfungen meist resultatlos waren, einen eigentlichen descendirenden Croup zu erzielen. Auffallend war die Verschiedenheit des Resultats bei wissentlich vollständig gleichartig ausgeführter Impfung. „Wurden etwa 4 gleichgrosse Kaninchen in derselben Weise mit ganz demselben Material geimpft, so kam es häufig vor, dass eines unter allen Symptomen des Croup erkrankte und nach dem Tode deutliche Membranbildung zeigte, während das zweite nur Ecchymosen in der Schleimhaut, das dritte nur einen heftigen Katarrh bekam und das vierte eine vollständig intacte Schleimhaut behielt". Die Membranen waren theilweise bis 1 mm dick, zäh, grauweiss, in anderen Fällen aber auch mehr weich und in einzelnen sehr zart, papierdünn, aber doch als Ganzes abhebbar[1]. Die Schleimhaut war immer stark hyperämisch und von Ecchymosen durchsetzt. Nach 2-3mal 24 Stunden war dieser Process zu Stande gekommen. Die Thiere zeigten, wenn die Impfung gelungen war, eine mehr oder weniger starke Dyspnoë. Fast alle bekamen an der Tracheotomiestelle einen mit rahmigem Eiter erfüllten Abscess. Ausser den in erster Linie

[1]) Diese Beschreibung ist sehr ähnlich dem, was Weigert (64) beim experimentellen Croup durch Ammoniak sah.

verwendeten Kaninchen und Tauben hält Trendelenburg auch junge Hühner für solche Versuche für geeignet. Controlversuche mit mechanisch eher noch stärker reizendem Material, Charpiefäden, Hautstücke einer Leiche, Kautschukstücke, Darmhautfetzen hatten keine Membranbildung zur Folge. Dagegen erhielt er mit chemischen Agentien Sublimatlösung 1 : 120 Membranen in der Trachea, die von ächten Croupmembranen nicht zu unterscheiden waren.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine vollständige Analogie mit menschlichen Croupmembranen, wie man sie in der Trachea findet. Ein netzförmiges fibrinöses Maschenwerk mit zahlreichen Leukocyten und mehr oder weniger abgestorbenen Epithelzellen in den Maschen, oder auch ein mehr dickbalkiges Gerüstwerk, wie man es beim Menschen häufiger im Rachen am Plattenepithel zu finden gewohnt ist. Alle Uebergänge kommen vor bis zu den feinsten Fasern, die sich noch zwischen den dichtgelagerten Rundzellen nachweisen liessen, wenn die Membran weicher, weniger cohärent gefunden wurde. Das submucöse Zellgewebe ist stark infiltrirt und stellenweise von Blutungen durchsetzt.

Ganz ähnlich beschreibt Örtel (68) den makroskopischen und mikroskopischen Befund bei seinen analogen Versuchen. Er hat sogar noch ausgehendere und mächtigere Membranen erzielt, die einmal bis über die Bifurcation der Trachea und nach oben bis in den Kehlkopf sich ausgebreitet hatten. Gegenüber dem Ammoniakcroup betont er, dass bei der experimentellen Diphtherie immer eine ausgedehnte zellige Infiltration und Blutungen im submucösen Gewebe gefunden werden, was bei dem ersteren Process fehlen soll. Auch Rosenbach (70) und Andere bekamen durch die Verimpfung von diphtherischem Material in die Kaninchentrachea dieselben Resultate. Ebenso beurtheilten Eberth (71) und Nassiloff (60) die durch Verimpfung diphtherischer Membranen auf der Kaninchencornea hervorgerufene Keratitis als eine echt diphtheritische und bis zu einem gewissen Grad specifische.

Dagegen hat Marcuse (35) zwar gleichfalls mit diphtherischen Membranen ausgedehnten Croup der Kaninchentrachea erhalten und vollständig die Angaben von Trendelenburg bestätigt, aber es gelang auch bei zwei Kaninchen durch die Injection von Blut von einer nicht-diphtherischen Leiche, das über 10 Tage gefault hatte, in der Trachea Membranbildung hervorzurufen. Bei dem einen Thier war die Membran zwar nur von geringer Ausdehnung und von mehr zartem durchscheinenden Aussehen, aber bei dem zweiten Kaninchen war sie ausgedehnter, wenn auch gleichfalls mehr durchscheinend und erwies sich auch mikroskopisch durch ihren Fibringehalt als echte Croupmembran. Marcuse musste danach zu dem Schluss kommen, dass, auch abgesehen von der durch chemische, mechanische und thermische Reize hervorzurufenden Membranbildung in der Luftröhre von

Thieren, auch faulendes Material unter Umständen denselben Effect haben kann. Trendelenburg, Billroth (7) u. A. hatten das nach ihren Controlversuchen bestritten und den durch diphtherisches Material erzeugten Process für specifisch erklärt. Aber mit Recht citirt Marcuse selbst aus Billroth's Mittheilung (78): „wenn es sich nun wirklich erweisen sollte, dass Croup durch Einwirkung verschiedener faulender Körper auf die Trachealschleimhaut erzeugt werden kann, so thut das der wissenschaftlichen Bedeutung der Versuche von Trendelenburg nicht nur keinen Eintrag, sondern würde ihren Werth noch erhöhen, weil bekanntere, chemische Körper an die Stelle des specifischen Contagiums treten würden". Die Membranen bei den zwei Kaninchen waren erst erzielt worden, nachdem das Blut über 10 Tage der Fäulniss ausgesetzt war. Früher oder auch später war eine membranbildende Wirkung nicht mehr nachzuweisen. Man könnte eben auch in diesem Falle bei der fortgeschrittenen Fäulniss an chemische Einwirkungen denken. Mit frischem pyämischen Eiter der Seuche ist es Billroth u. A. nie gelungen, in der Trachea von Thieren (Hunden) eine membranöse Affection zu bekommen. Dagegen ist Schwenninger (62) auf Grund ziemlich zahlreicher Versuche, besonders an der Kaninchencornea, zu dem entgegengesetzten Schluss gekommen, dass ein specifischer Process, der einigermaassen eine Aehnlichkeit mit der menschlichen Diphtherie hat, durch Verimpfung von diphtherischem Material nicht zu erzielen ist. Und das, was man bekommt, eitrig-schleimige Beläge, Geschwürbildung, auf die Impfstelle beschränkte Nekrosen, erhält man ebenso, wenn man pyämisches Material verwendet. Interessant ist die Angabe Schwenninger's, dass er, wenigstens im Rachen, nur dann einen pathologischen Effect erzielte, wenn er die Schleimhaut lädirte.

In diesem Zusammenhang wären auch die Erfahrungen von Hildebrandt (57) zu erwähnen, der bei der einfachen Anlegung von Trachealfisteln, die er zu Versuchen über das Eindringen von pathogenen Bacterien von den Luftwegen aus brauchte, 8 hinter einander operirte Thiere an „einer rapiden, wie es schien, sehr infectiösen Diphtheritis des Tracheobronchialbaumes von den Rändern der Trachealwunde aus", verlor. Es muss diese unbeabsichtigte diphtheritische[1] Affection der Trachea doch wohl ätiologisch auf Bacterien bezogen werden, die von den Rändern der Tracheotomiewunde aus eingedrungen sind. Denn der blosse mechanische Effect,

[1]) Nach einer gütigen persönlichen Mittheilung von Herrn Professor von Baumgarten, unter dessen Leitung die Versuche von Hildebrandt angestellt worden sind, handelte es sich um eine in einigen Fällen vollständig röhrenförmige Auskleidung der Trachea mit Membranen. Eine bacteriologische und histologische Untersuchung wurde, weil nicht im Interesse der betreffenden Untersuchung, nicht gemacht. Dass gerade Löffler'sche Bacillen die Erreger dieser Affection gewesen wären, ist natürlich im höchsten Grade unwahrscheinlich.

den die forcirte Einathmung von Schmutz, Staub, Haaren nach der Setzung der Tracheotomiewunde hat, würde zur Erklärung einer so rapid verlaufenden diphtheritischen Tracheitis kaum ausreichen.

Wenn wir kurz auf die uns beschäftigende Frage hin die vorstehend besprochenen früheren Untersuchungen überblicken, so ergiebt sich, dass es in einem bestimmten Procentsatz der Versuche gelingt, mit diphtherischen Membranen in der Trachea von Thieren eine membranöse Affection wiederzuerzeugen, die auch histologisch nach der Angabe der meisten Untersucher dem Befund bei der menschlichen Diphtherie gleichwerthig ist. Sehr progredient ist der Process indess nicht, ein Weiterkriechen vom Pharynx in die Trachea oder von der Trachea über den Larynx hinaus in den Rachen, konnte bei den Experimenten nicht beobachtet werden. Absolut specifisch ist die erzielte Affection nicht; denn abgesehen davon, dass es mit gewissen chemischen Agentien gelingt, dasselbe zu erreichen, ist es auch vereinzelt (Marcuse) mit bacterienhaltigem Material (stark faulendes Blut) geglückt, einen ähnlichen Process hervorzurufen. Auch die Beobachtung von Hildebrandt würde gegen die Specifität des Thierexperiments sprechen. Dagegen war mit frischem Eiter der Seuche, also Eiterkokken-haltigem Material (Trendelenburg, Billroth), eine Membranbildung in der Trachea der Thiere nicht zu erzielen.

Versuche mit den aus den Membranen reingezüchteten Mikroorganismen, besonders den Löffler'schen Bacillen.

Auf die früheren Versuche, aus den Membranen oder dem Blut von Diphtherieleichen die als Erreger angenommenen Mikroorganismen zu cultiviren, brauchen wir hier nicht einzugehen. Es wurden mit den damaligen Methoden niemals Reinculturen erzielt und deswegen haben auch die wenigen ausgeführten Thierimpfungen keine Bedeutung. Auch Klebs, der bekanntlich zuerst in den menschlichen Membranen die Diphtheriebacillen, d. h. die Löffler'schen Bacillen, gesehen und ihnen eine ätiologische Bedeutung zuerkannt hat, war es nicht gelungen, diese von ihm als die Erreger der Diphtherie proclamirten Bacillen in Reincultur zu gewinnen. Erst Löffler (39) erreichte es 1884 mit Hilfe der systematischen Anwendung der Koch'schen Methoden, die von Klebs gesehenen Stäbchen zu isoliren und reinzuzüchten. Ausserdem aber fand er in einer grossen Zahl von Fällen neben diesen Bacillen auch Kettenkokken, Streptokokken, die nach ihrem culturellen und biologischen Verhalten mit dem Streptokokkus pyogenes zu identificiren waren. Den Entscheid, welchem von diesen beiden Mikroorganismen der wesentliche oder alleinige Antheil an der Bildung der diphtherischen Membranen zuzuschreiben sei, suchte Löffler naturgemäss in dem Ausfall der mit den Reinculturen anzustellenden Thierversuche.

Das Ergebniss der an den verschiedensten Versuchsthieren angestellten Impfungen war das, dass es in keinem Falle gelang, mit den Streptokokken aus den diphtherischen Membranen auf irgend welchen Schleimhäuten eine membranöse Affection hervorzurufen. Dagegen gelang es, mit den reingezüchteten Bacillen auf der eröffneten Trachea von Kaninchen, Hühnern und Tauben, Pseudomembranen hervorzurufen, die grosse Aehnlichkeit mit denen der menschlichen Diphtherie besassen. Jedoch war eine vorgängige Läsion der betreffenden Schleimhäute — auch auf der sacrificirten Bindehaut des Kaninchens und der leicht lädirten Vulva des Meerschweinchens war Membranbildung zu erzielen — nöthig. In einigen Fällen reichten die derben Pseudomembranen vom Kehlkopf bis hinab in die Trachea und die Thiere gingen zumeist nach einigen Tagen unter zunehmender Dyspnoë zu Grunde. Die verimpften Bacillen waren aus den Membranen wieder herauszuzüchten, doch fanden sie sich in den Membranen nicht in der beim Menschen typischen Anordnung und Lagerung. Mit den anderen accidentellen Mikroorganismen der Membranen, einer Reincultur von kurzen dicken Stäbchen, Hefen, unbestimmten Mikrokokken oder Mischungen dieser Mikrobien gelang es Löffler in freilich nur wenigen Controlversuchen nicht, auf Schleimhäuten Membranbildung hervorzurufen. Durch Inhalation verstäubter Culturen war es in keinem Falle möglich, bei irgend welchen Versuchsthieren im Rachen oder in den Luftwegen eine membranöse Affection wiederzuerzeugen. Besonders im Rachen blieben die Membranen fast nur auf die Impfstelle beschränkt und niemals war ein Fortschreiten des Processes vom Rachen in die Luftwege hinab festzustellen. Junge Thiere zeigten eine auffallend grössere Empfänglichkeit für die Impfungen wie ältere, was den Verhältnissen beim Menschen entsprach.

Trotz dieser Ergebnisse der Thierexperimente, die es dem Entdecker des „Diphtheriebacillus“ sehr wahrscheinlich machten, dass er den specifischen Erreger der menschlichen Diphtherie in Händen habe, blieben doch noch einige unaufgeklärte Punkte übrig, die geeignet waren, wieder Zweifel zu erwecken. Bezüglich des Ausfalls der Thierversuche machte Löffler sich selbst folgende Einwendungen:

1. „Die Stäbchen fanden sich nicht in der beim Menschen beobachteten typischen Anordnung in den nach ihrer Einimpfung entstandenen Pseudomembranen der Kaninchen und Hühner.

2. Nach Uebertragung auf die unverletzten Schleimhäute des Rachens, der Luftwege, der Augen und der Scheide entfalteten sie keine Wirkung bei Thieren, welche sonst für die Impfung empfänglich waren.

Und 3. Die Thiere, welche die Impfung überlebten, zeigten keine Lähmungserscheinungen“.

Punkt 2 schien Löffler nicht allzusehr ins Gewicht zu fallen, da es doch noch fraglich sei, „ob das Diphtherievirus auf Schleimhäuten des Men-

schen, ohne dass eine Läsion vorhergegangen, haftet". Häufig sei festzustellen, dass der Infection Katarrhe des Rachens und der Luftwege vorhergingen. Bezüglich der beiden anderen Punkte waren die späteren Untersucher glücklicher, als der Entdecker des Diphtheriebacillus. M. Beck (88), Tangl (16), Spronck (17) u. A. fanden in einigen Fällen in den künstlichen Membranen die Löffler'schen Stäbchen genau in der Anordnung und Lagerung, wie beim Menschen, und sie konnten auch verschiedentlich bei Kaninchen, Tauben und Meerschweinchen typische Lähmungen, freilich nur an den Extremitätenmuskeln, beobachten im Anschluss an die Verimpfung der Bacillen oder ihrer Stoffwechselproducte. Besonders Roux und Yersin, Brieger und C. Fraenkel machten hierüber ausführliche Mittheilungen, die Löffler selbst bald darauf bestätigen konnte.

Am besten und am ausgedehntesten war die Membranbildung nach der Beschreibung der Untersucher auf der Trachea des Kaninchens zu erzielen gewesen, weniger leicht aber doch auch (Beck) auf der Trachea des Meerschweinchens, das ja sonst bei subcutaner Einverleibung so äusserst empfänglich für die Diphtheriebacillen ist. Auch Tauben und Hühner, besonders junge, erwiesen sich als geeignet zu solchen Versuchen, weniger Katzen (Klein). Es wurde zumeist der Luftröhrenschnitt gemacht und dann in die excoriirte Schleimhaut von einer möglichst gut gewachsenen und virulenten Cultur eine nicht zu geringe Menge eingebracht oder eingerieben. Darin stimmen auch alle späteren Untersucher überein, dass ohne Läsion der betreffenden Schleimhäute ein Effect nicht zu erzielen ist[1]. Die Trachea wurde dann durch die Naht wieder geschlossen und es kommt nun nach einigen Tagen bei einem Theil der Thiere zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Membranbildung. C. Fraenkel (10) schätzt, dass von etwa zwei Dutzend Kaninchen 3 oder 4 „mächtige Auflagerungen in der Luftröhre zeigen, welche die ganze Wand derselben gleichmässig auskleiden, und über die Theilungsstelle hinaus bis in das Anfangsstück der grossen Bronchien reichen". Aber auch ein Theil der übrigen bekommt eine mehr oder weniger ausgedehnte membranöse Tracheitis. Nach Spronck (17) schreitet in vielen Fällen die Membranbildung bei trachealer Impfung nach oben bis in den Larynx fort. Nach diesen Beschreibungen müsste also der Process einen unzweifelhaft progredienten Charakter haben, was Hansemann (32) bestreitet. Die Halsdrüsen sind bei den Thieren geschwellt, das Halszellgewebe, besonders um die Tracheotomiewunde, ödematös durchtränkt. Die Membranen sind wirkliche Membranen, zusammenhängend, wenn auch nicht ganz so derbelastisch wie die beim Menschen in der Luftröhre, nicht bloss

[1]) Allerdings gelang es Tangl und Spronck auch durch blosses Einstechen der Injectionsspritze mit dem Impfmaterial in die freigelegte Trachea und folgendem Einspritzen der Cultursuspension Membranbildung zu bekommen. Auf diese Weise ist die Läsion allerdings eine nur sehr geringe.

zusammengeballter Schleim. Auch klinisch verhalten sich die operirten Thiere einem Diphtheriekranken mit Stenosenerscheinungen sehr ähnlich. Roux und Yersin (65), die besonders für die vollständige Identität dieser experimentellen und der menschlichen Diphtherie eintreten, sprechen sich dahin aus: „l'affection, que l'on prodouit ainsi chez le lapin rappelle le croup chez l'homme. La difficulté, que l'animal éprouve à respirer; le bruit que faitl'air en passant par la trachée obstruée; l'aspect de la trachée congestionnée et tapissée de fausses membranes, le gouflement oedémateux des tissus et des ganglions du cou, rendent cette ressemblance absolument frappante". Auch Bourges (51) schliesst sich in seiner Monographie über die Diphtherie dieser Beschreibung vollständig an. Je nach der Virulenz der verwendeten Culturen gehen die Thiere zumeist in einigen Tagen zu Grunde; einige erholen sich wieder und zeigen in selteneren Fällen typische Lähmungen der Extremitäten. Spronck, Tangl und Ritter (46) machen auch kurze Angaben über die histologische Zusammensetzung der erhaltenen Membranen. Dass es ihnen gelang, in den experimentellen Pseudomembranen die verimpften Stäbchen in derselben Menge und Anordnung, wie in den diphtherischen Membranen des Menschen nachzuweisen, wurde schon oben erwähnt. Spronck betont noch besonders, dass er in der fibrinösen Haut nicht bloss an der durch die Impfung verletzten Stelle, sondern auch in grösserer Entfernung von derselben, eine reichliche Wucherung der eingeimpften Bacillen fand. Sie bilden in der Oberflächenzone der Pseudomembran ein fast continuirliches Lager; an vereinzelten circumscripten Stellen liegen die Bacillen unmittelbar der nekrotischen Epithellage auf oder sind in dieselbe hineingedrungen. An der Stelle der spontanen Ansiedlung bildet sich nach Spronck eine typische Diphtheritis superficialis und man findet ein zellenreiches Exsudat, in welchem die Bacillen wuchern. „In einer breiten Zone rings um diese neue Impfstelle ist das intacte Epithel mit einer dicken, fibrinösen Membran bedeckt und vom Invasionsheerde aus erfolgt in der Oberflächenlage der letzteren eine secundäre Wucherung der Bacillen". Nach diesen Angaben würde es keinem Zweifel unterliegen, dass die verimpften Diphtheriebacillen sich auf der inficirten Trachealschleimhaut lebhaft vermehren und selbstständig das Gewebe angreifen. Auch Tangl spricht sich bestimmt dahin aus, dass die Bacillen sich im Thierkörper vermehrt und die Pseudomembran erzeugt haben. Er hält auch die mikroskopische Uebereinstimmung der Structur der menschlichen und der experimentellen Membran für eine grosse, wenn auch bei weitem nicht ganz vollständige. Die Membranen sassen nach seiner Beschreibung vor Allem in der Substanz der Schleimhaut und nicht nur auf derselben. „Das Epithel war in die Masse der Pseudomembranen aufgegangen, in der man sie zwischen ausgewanderten weissen Blutkörperchen, Fibrinfäden und hauptsächlich Detritus fand. Die Nekrose der Schleimhaut

war an manchen Stellen recht tief". Ein „glitzerndes Balkenwerk" habe er nicht gesehen, auch keine echte fibrinoïde Degeneration der Epithelzellen.

Babes (83) und Spronck (l. c.) wollen die Uebereinstimmung der menschlichen und der experimentellen Diphtherie auch auf den pathologischen Befund in anderen Organen ausgedehnt wissen. Spronck constatirte bei den inficirten Kaninchen Albuminurie und dementsprechend eine Nephritis, die nach seinen Angaben nach den parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen im Allgemeinen mit dem Bild übereinstimme, welches von der diphtheritischen Nephritis des Menschen von zuverlässiger Seite gegeben worden sei. Indess dürften diese Organveränderungen doch wohl kaum etwas Specifisches haben, und werden sich wohl in gleicher Weise bei vielen Infectionskrankheiten finden. Ebensowenig dürften für den Beweis der Identität der menschlichen und experimentellen Diphtherie die vergleichenden genauen histologischen Untersuchungen von V. Babes (83) zu verwerthen sein, die derselbe an den verschiedensten Organen vorgenommen hat. Mit Recht hat v. Baumgarten schon früher (84) Örtel gegenüber betont, dass die von ihm beschriebenen Degenerationen an den Kernen und in dem Protoplasma der Zellen in den verschiedensten Organen als ein der Diphtherie allein zukommendes, specifisches Kriterium nicht angesehen werden können. In Uebereinstimmung mit Örtel wollte Babes dieselben feinen nekrobiotischen Processe gleichartig in den Organen der an der Diphtheriebacilleninfection zu Grunde gegangenen Kaninchen und von an Diphtherie verstorbenen Menschen festgestellt haben. Derartige mühevolle histologische Feststellungen werden die Frage der Identität der beiden Processe nicht fördern können, da der Beweis ihrer Specificität im Vergleich mit den Organveränderungen bei anderen Infectionskrankheiten nicht wohl erbracht werden kann.

Auch in den Membranen auf der Trachealschleimhaut von jungen Hühnern und Tauben gelang es den späteren Untersuchern (Beck, Tangl) die verimpften Bacillen in grösseren Mengen nachzuweisen. Beck giebt an, dass gerade bei Tauben und Hühnern die Membran fast ausschliesslich aus pathogenen Diphtheriebacillen bestanden habe. Bei den Vögeln sollen die Membranen mehr eine gelbliche Farbe haben, aber auch eine erhebliche Ausdehnung gewinnen können. Lähmungen an den Flügeln und den Beinen wurden gerade bei Hühnern und Tauben von mehreren Autoren (Roux und Yersin u. A.) beobachtet.

Meerschweinchen sollen sich für die Trachealimpfungen weniger eignen, doch gelang es Beck auch bei ihnen, Membranbildung hervorzurufen, die einen grossen Theil der hinteren Trachealwand einnahm, von der Bifurcationsstelle bis zum Kehlkopf. Auch Lähmungen wurden bei chronischem Verlauf gesehen.

Escherich verwendete auch junge Hunde zu Trachealimpfungen mit

gutem Erfolg; ältere Thiere erwiesen sich als unempfänglich. Durch subcutane Impfung sahen bei ihnen Roux und Yersin Lähmungen, die einige Zeit nach der Einverleibung des Gifts oder der Bacillen auftraten, und nach 2-3 Wochen wieder verschwanden.

Katzen, bei denen man an eine besondere Empfänglichkeit denken konnte, weil ein gelegentliches Uebergehen der menschlichen Diphtherie auf diese Thiere behauptet worden ist, sind nach der Angabe der meisten Autoren, besonders Löffler, für tracheale Impfungen sehr widerstandsfähig. Indess berichten Klein und Welch und Abbott (41) über gelungene tracheale Impfungen. Die letzteren Autoren fanden auch wieder die Diphtheriebacillen in den Membranen in den charakteristischen Haufen.

Ebenso wie bei der subcutanen Application der Bacillen wurden, wie übereinstimmend von allen Untersuchern angegeben wird, auch bei diesen Versuchen die Bacillen fast nie in den Körperorganen gefunden, analog dem Befund beim Menschen. Nur ganz wenige positive Befunde liegen vor, so von Kolisko und Paltauf (30), welche in der Milz eines geimpften Kaninchens Diphtheriebacillen nachweisen konnten.

So sehr aber auch die Giftwirkungen bei der Infection mit Löffler'schen Bacillen im Vordergrund stehen, so ist es doch mit den reinen Toxinen nicht gelungen, pseudomembranöse Processe auf den Schleimhäuten von Thieren, speciell in der Trachea hervorzurufen. Die durch die Filtration vermittels Chamberlandkerzen oder durch Abtödtung der Bacillen gewonnenen Stoffwechselproducte riefen zwar nahezu ebenso prompte Lähmungen bei den entsprechenden Thieren hervor, wie die lebenden Bacillen, aber keine Membranen. Brieger und C. Fraenkel (31) geben an: „Die Entstehung von Pseudomembranen durch Einbringung der trockenen oder gelösten Substanz auf die verletzte Schleimhaut der Conjunctiva oder der Vagina oder der Trachea vermochten wir nicht hervorzurufen. Ihre Bildung hängt höchstwahrscheinlich mit dem Wachsthum der Bacillen selbst zusammen". Ebenso ist es Babes (83) nie gelungen, mit dem Filtrat von Diphtheriebacillenbouillon Pseudomembranen auf Schleimhäuten zu erzeugen.

Aber nicht nur auf der Trachealschleimhaut haben Löffler und die späteren Untersucher mittels der gefundenen Bacillen diphtherische Processe hervorzurufen versucht. Die menschliche Diphtherie beginnt in der Regel im Rachen, an den Tonsillen und so wurde natürgemäss auch auf der Rachenschleimhaut von Thieren die Verimpfung der Löffler'schen Bacillen versucht. Auch hier gelang es nach Setzung von Läsionen, besonders bei Tauben und Hühnern, an den Impfstellen membranöse Beläge zu erzeugen. Doch bleiben gerade im Rachen die Membranen nach der Angabe der meisten Autoren fast nur auf die Impfstelle beschränkt und zeigen nur einen sehr geringfügig progredienten Charakter. Auch der Kehlkopf

ist bei Hühnern und Tauben dem inficirenden Platinspatel direct zugängig. Auch hier wurde locale Membranbildung erzielt. Auf der Mundschleimhaut von Meerschweinchen konnte Beck keine Membranbildung hervorrufen.

Nächst der Impfung auf die Trachealschleimhaut des Kaninchens ist wohl am meisten geübt worden die Impfung auf die Vagina des Meerschweinchens. Hier bedarf es nach Löffler nur der geringen Epithelläsion, die gesetzt wird durch das Auseinanderziehen der vorderen und hinteren Wand um nach Verimpfung einer entsprechenden Culturmenge von Löffler'schen Bacillen in wenigen Tagen eine erhebliche Membranbildung hervorzurufen. Die Schleimhaut schwillt ödematös an, enthält Blutungen, und die Membranen lassen sich von der blutenden Schleimhaut im Zusammenhang abziehen. Die Bacillen sind auch in diesen Membranen wieder nachzuweisen. Bei dieser Manipulation ist die vorgängige Epithelläsion denkbar geringfügig. Die Thiere gehen zum Theil an der Infection zu Grunde, ein anderer Theil überlebt. Aeltere Thiere sind ungeeignet für erfolgreiche Impfung. Controlversuche mit anderen Bacterien ergaben ein negatives Resultat.

Bekanntlich sind auch bei der diphtheritischen Entzündung der Conjunctiva nicht nur, sondern auch bei der bis dahin als Conjunctivitis crouposa abgetrennten Affection von Uhthoff u. A. die virulenten Löffler'schen Bacillen nachgewiesen worden. Dem entsprechend wurde auch verschiedentlich versucht, diese Affection experimentell bei Thieren durch die Bacillen hervorzurufen. Und es ist dies auch den meisten Untersuchern gelungen. Brieger und C. Fraenkel sprechen sogar von „mächtigen Auflagerungen", die sie beim Kaninchen nach leichter Verletzung der Conjunctiva mit dem Platinspatel hervorrufen konnten. Bei Meerschweinchen lässt sich nach Beck dasselbe nicht erreichen, während es Pichler (12) auch bei diesen Thieren geglückt ist. Pichler, der eine sehr grosse Zahl von Versuchen an der Conjunctiva gemacht hat, spricht sich dahin aus, dass auf der Bindehaut von Kaninchen und Meerschweinchen mindestens nach oberflächlicher Verletzung derselben mit den Löffler'schen Bacillen Entzündungen zu erregen sind, die manchmal der Diphtherie und dem Croup der menschlichen Bindehaut sehr ähnlich sind. Man habe aber bei derartigen Impfungen auch Gelegenheit, die Entstehung einer Reihe von anderen Krankheitsbildern, so z. B. das des acuten, eitrigen Katarrhes, zu beobachten. Wichtig für die Entstehung dieser oder jener klinischen Form ist nach Pichler neben der Virulenz der Keime der Grad der Impfverletzung. Sehr interessant ist weiterhin seine Angabe, die er über die Verimpfung von ganzen Membranstückchen macht. Er fand, dass diese auch im verletzten Bindehautsack durchaus unverlässlich ist, dass also auch für die Conjunctiva dasselbe zutrifft, wie für die Impfungen mit ganzen Membranen in die Luftröhre. Ebenso wie Trendelenburg machte er die Erfahrung, dass auch das ganze Krankeitsproduct, die Membran, nicht regel-

mässig, sondern nur in einem gewissen Procentsatz der Fälle im Stande ist, die Krankheit zu reproduciren. Pichler fand aber nicht in allen untersuchten Fällen von membranöser Conjunctivitis die Löffler'schen Bacillen, sondern in einigen auch Pneumokokken (Fraenkel-Weichselbaum) und pyogene Kokken. Besonders mit den Pneumokokken nun konnte er auch unter Umständen, d. h. „vor allem bei entsprechend schwerer örtlicher Schädigung des Gewebes an der Bindehaut von Kaninchen und Meerschweinchen Erscheinungen hervorrufen, die makroskopisch (klinisch) den durch den Löffler'schen Diphtheriebacillus bei diesen Thieren erzeugten sehr ähnlich sind".

Wir stossen also hier auf eine der wenigen Angaben darüber, dass es auch mit anderen Bacterien unter Umständen gelingen soll, auf Schleimhäuten membranöse Processe hervorzurufen. Was speciell die Conjunctiva betrifft, so wird dies übrigens von Uhthoff (86) bestritten, der nur aus seinen aus Fällen von membranöser Conjunctivitis reingezüchteten Diphtheriebacillen eine Conjunctival- und Lidaffection erzeugen konnte, welche mit dem Bild der eigentlichen schweren Conjunctivitis diphtheritica grosse Analogien bot. Dagegen giebt er an, dass bei analogen Impfungen auf der Conjunctiva des oberen Lids, die er zum Vergleich mit virulenten Eiterkokken vornahm, „das so erzeugte Bild sich dort wesentlich anders gestaltet habe". Auch Babes (83) und Klein (29), der an Katzen operirte, betonen die Aehnlichkeit der experimentellen und menschlichen diphtheritischen Conjunctivitis. Die Bacillen waren noch nach 48 Stunden aus den Pseudomembranen wieder zu gewinnen. In seltenen Fällen wurden auch nach den Augenimpfungen Extremitäten-Lähmungen bei den Thieren beobachtet. Babes (l. c.) hat auch einige Versuche mit Diphtheriebacillen und Streptokokken gleichzeitig, an der Conjunctiva gemacht. Er fand, dass die Streptokokken oder die von ihnen ausgeübte Reizung nicht im Stande sind, die Diphtheriebacillen zur Wirkuug kommen zu lassen, also die sonst nöthige vorgängige Epithelläsion überflüssig zu machen. Im Thierexperiment jedenfalls erscheinen demnach die Streptokokken nicht die Rolle der eigentlichen Angreifer der Gewebe bei diesen Processen zu spielen.

Neben den Impfungen in die Conjunctiva finden wir auch ganz vereinzelte Angaben über Verimpfungen der Diphtheriebacillen in die Cornea. Diese Impfungen haben insofern etwas Missliches, als man nicht leicht die Mitwirkung anderer Bacterien, die aus dem Conjunctivalsecret in die Corneaimpfwunde gelangen und von dort aus im Auge weiterwuchern, ausschliessen kann. Desshalb glaubt Uhthoff, die nach der Verimpfung einer Reincultur von Diphtheriebacillen auftretende eitrige Keratitis mit Hyopyon zumeist auf das secundäre Eindringen von Eitererregern, Staphylo- und Streptokokken, beziehen zu sollen. Doch konnte er in einem Falle aus der geimpften Correaltasche eines Kaninchens am 3. Tage wieder als einzigen Mikroorga-

nismus den Diphtheriebacillus in Reincultur züchten, was ihn zu der Ueberzeugung veranlasst, dass „dieses Mal die heftige entzündliche Reaction von Seiten der Cornea (grau-gelbe eitrige Infiltration) lediglich durch Diphtheriebacillen bedingt war".

Besonders zu erwähnen wäre noch, dass Uhthoff nach dem Vorschlag von C. Fraenkel auf der scarificirten Conjunctiva von Kaninchen auch Impfungen mit abgetödteten Diphtheriebacillen (einstündiges Erhitzen auf 55°) gemacht hat. Der Erfolg war der, dass wohl eine Allgemeinintoxication und der Tod der Thiere, aber keine heftigere locale Reaction eintrat. Uhthoff schliesst daher mit Recht, dass das Diphtheriegift ohne lebende Bacillen nicht geeignet erschien, einen localen diphtheritischen Conjunctivalprocess hervorzurufen, trotzdem es toxisch auf den Gesammtorganismus wirke. Es wäre diese Beobachtung eine Ergänzung zu den oben erwähnten Angaben von Brieger und C. Fraenkel, die mit den blossen Toxinen der Diphtheriebacillen keine Pseudomembranbildung hervorrufen konnten; also wären nach Uhthoff auch die abgetödteten Bacillenleiber (Proteïne) dazu nicht im Stande, sondern es bedarf hierzu der Thätigkeit der lebenden Bacillen.

Es ist nun, wie schon oben erwähnt, von Hansemann darauf hingewiesen worden, dass die Fähigkeit, auf Schleimhäuten membranöse Ausschwitzungen hervorzurufen, nicht eine specifische Eigenthümlichkeit der Löffler'schen Diphtheriebacillen ist, sondern dass auch anderen Bacterien diese Fähigkeit zukommt. Freilich kann diese Thatsache, wie C. Fraenkel (10) mit Recht hervorhebt, die Bedeutung der Thierexperimente aus den Löffler'schen Bacillen nicht erschüttern. Etwas so Specifisches ist die Pseudomembranbildung auf Schleimhäuten nicht, dass nicht verschiedene Ursachen dieselbe Wirkung haben könnten. C. Fraenkel hat an der erwähnten Stelle Hansemann gegenüber sein Erstaunen darüber ausgesprochen, dass auch andere Mikroorganismen, als die Löffler'schen Bacillen, in Wirklichkeit derartige Folgezustände sollten hervorrufen können, welche sich irgendwie mit den bei der künstlichen Diphtherie beobachteten vergleichen liessen; ihm sei nie etwas bisher davon bekannt geworden. Wenn man sich in der Literatur über diesen Punkt umsieht, so sind die Angaben darüber allerdings sehr spärliche.

Aber an eine diesbezügliche Beobachtung hat Löffler selbst schon (82) vor mehreren Jahren erinnert, nämlich an die Thierversuche, die Emmerich (79) mit dem von ihm gefundenen „Diphtheriebacillus" beschrieben hat. In erstaunlich kurzer Zeit ist allerdings dieser von dem Entdecker mit grosser Emphase auf dem V. internationalen Congress für Hygiene und Demographie im Haag (1884) als der Erreger der epidemischen Diphtherie proclamirte Bacillus wieder vergessen worden, aber damit konnte ihn Emmerich doch legitimiren, dass er bei Kaninchen, Hühnern und

Tauben in der Trachea eine membranöse Affection hervorrufe, ja dass er auch bei einer Taube eine ausgesprochene Lähmung der Flügel- und Extremitätenmusculatur beobachtet habe. Nach der ganzen morphologischen und biologischen Beschreibung dieser Emmerich'schen Diphtheriebacillen ist es als sicher anzunehmen, dass er nicht etwa den Löffler'schen Bacillus selbst in Händen gehabt hat. Der Bacillus scheint nach der Beschreibung am ehesten in die grosse Klasse des Bact. coli[1] gehört zu haben. Und dieser Bacillus, an dessen ätiologische Bedeutung heutzutage Niemand mehr, wahrscheinlich auch der Entdecker selbst nicht mehr glaubt, sollte sogar bei jeder Impfung auf der Schleimhaut der Versuchsthiere typische ächte Diphtherie erzeugen. Leider hält sich die Beschreibung der Befunde bei dieser experimentellen Diphtherie mehr bei der Schilderung der Veränderungen in den Lungen auf, welche mehr oder weniger confluirende bronchopneumonische Heerde aufwiesen, die natürlich eine für Diphtherie specifische Affection absolut nicht darstellen. Ob wirklich ausgedehntere, zusammenhängende Membranen bei den Thieren vorhanden waren, lässt sich nicht mit Sicherheit entnehmen. Eine spätere ausführlichere Mittheilung Emmerich's über seinen Diphtheriebacillus ist mir nicht bekannt geworden.

Auch Penzoldt (87) sah bei einigen Tauben, die er in die Schleimhaut des Mundes und der Conjunctiva mit verschiedenen Arten von Kokken geimpft hatte, umschriebene Membranbildung entstehen. Endlich macht auch Escherich (63), ohne eigene oder fremde Beobachtungen direct anzuführen, die gelegentliche Bemerkung, dass es auch von anderen Bacterien bekannt sei, dass sie fibrinöse Membranen auf der Schleimhaut hervorrufen. Doch, fährt er fort, „finden sich dabei Unterschiede in der Zusammensetzung, insbesondere dem Fibringehalte der Membran, und es dürfte die Fibrinausscheidung bei keinem derselben so reichlich erfolgen, wie bei den Löffler'schen Bacillen, welchen bekanntlich eine besondere, die Gefässe schädigende Wirkung zugeschrieben wird".

Damit würde übereinstimmen, was Bumm (13) angiebt über das Verhalten der Membranen bei einem Fall von wirklicher Diphtherie der Vagina resp. des Uterus mit dem Nachweis von Löffler'schen Bacillen[2]. Schon makroskopisch haben die Membranen in diesem Falle anders ausgesehen, als man sie bei der puerperalen Infection zu sehen gewöhnt ist, sie seien mehr

[1]) Für diese Annahme würde auch sprechen, dass Emmerich seinen Diphtheriebacillus für identisch mit Bacillen hält, die R. Koch in Massen in der Niere eines an heftiger Blasendiphtheritis zu Grunde gegangenen Mannes gefunden und abgebildet hat. Bekanntlich trifft man bei ascendirender Nephritis das Bact. coli in der Niere sehr häufig in grossen Mengen an. Emmerich hatte diesen Befund für eine wesentliche Stütze der Specifität seines „Diphtheriebacillus" gehalten.

[2]) Die betreffende Patientin hatte gleichzeitig eine schwere Diphtherie des Rachens mit ausgedehnter Membranbildung.

elastisch gewesen und haben mehr einen weisslichen, als einen schmutzig-grauen Farbton dargeboten. Und dementsprechend haben sich auch die Membranen, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, durch grossen Fibrinreichthum ausgezeichnet, während bei der Streptokokkeninfection des Puerperalfiebers und seiner diphtheritischen Endometritis immer die rein nekrotisirenden Processe im Vordergrund stehen.

Die angeführten Beobachtungen von Emmerich und Penzoldt sind die einzigen, die ich in der Literatur habe auffinden können, über die Erzeugung von Pseudomembranen auf der Rachen- oder Luftröhrenschleimhaut von Thieren durch andere Bacterien, als die Löffler'schen Bacillen. Mit absoluter Sicherheit ist übrigens aus diesen wenig genauen Angaben nicht zu entnehmen, ob der hervorgerufene Process wirklich ein progredienter war, wie es Hansemann verlangt. Dass es so einfach mit jedem beliebigen Bacillus oder Kokkus gelingt, ausgedehnte Pseudomembranbildung bei Thieren zu erzielen, das dürfte durch diese vereinzelten Beobachtungen doch nicht so ganz sicher bewiesen werden.

Eigene Untersuchungen.

In Verfolgung der von mir oben skizzirten Gesichtspunkte zerfallen meine Versuche in zwei Theile. In dem einen habe ich versucht, angesichts der verschiedenen Beurtheilung, welche die Reproduction des diphtherischen Processes beim Thiere gefunden hat, unter möglichster Berücksichtigung des pathologisch-anatomischen Befundes, besonders auch des histologischen, ein Urtheil über die Werthigkeit der experimentellen, d. h. der durch die Löffler'schen Bacillen erzeugten Diphtherie zu gewinnen. In einer zweiten Versuchsreihe kam es darauf an, festzustellen, ob der gefundene Process ein specifischer ist, oder ob auch andere Bacterien, besonders solche, die sich ausserdem in den menschlichen diphtherischen Membranen finden, dieselben Erscheinungen bei Thieren hervorrufen.

Ich habe an etwa 100 Thieren experimentirt; hauptsächlich habe ich Kaninchen, junge Tauben und Hühner verwendet, die sich nach Angabe der früheren Untersucher besonders zu solchen Versuchen eignen sollen, seltener Meerschweinchen und einigemal auch Katzen. Im Wesentlichen habe ich mich bei meinen Impfungen auf die Trachea und den Kehlkopf beschränkt, wo die Chancen für die Reproduction pseudomembranöser Processe die günstigsten sein sollen. Seltener habe ich die Impfungen in den Rachen, die Scheide und die Cornea der Thiere gemacht.

Bei der Tracheotomie, die bei den Kaninchen nöthig war, habe ich mich bemüht, möglichst aseptisch zu verfahren, um die Mitwirkung anderer Bacterien, als der zum Versuch verwendeten auszuschliessen. Ich habe auch nur in seltenen Fällen einen Abscess an der Tracheotomiestelle zu ver-

zeichnen gehabt. Alle nöthigen Instrumente und das Tupfmaterial wurden kurz zuvor in einem kleinen Schimmelbusch'schen Apparat ausgekocht. Die Thiere wurden mit Aether oder Chloroform leicht narkotisirt, die Trachea freigelegt und ein kleiner Längsschnitt angelegt. Um die Wunde zum Klaffen zu bringen und das Impfmaterial bequem einführen zu können, wurde mit zwei kleinen Häkchen die Trachealwunde auseinandergehalten. Dann wurde in jedem Fall die Tracheotomiewunde durch die Naht wieder geschlossen, zuerst die Trachealwunde für sich, dann der Hautschnitt. Eventuell wurden auch noch einige Muskelnähte hinzugefügt. Dieses Verfahren ist entschieden dem Einlegen einer Dauerkanüle bei den Thieren vorzuziehen; namentlich werden so die eventuellen mechanischen Insulte der Kanüle, welche das Impfresultat trüben könnten, ausgeschaltet.

Die Impfungen bei Hühnern und Tauben haben den Vortheil, dass man nicht zu tracheotomiren braucht. Man kann bei ihnen, wenn man den Schnabel weit öffnet, den Kehlkopf bequem übersehen und auch das Impfmaterial weit hinab in die Trachea einbringen.

Einige wenige Vorversuche mit ganzen Membranen habe ich zunächst auch gemacht (Kan.: III, IV, V, VI, Taube: III, IV). Ausgedehntere solche Versuche anzustellen, erschien in Anbetracht der übereinstimmenden Angaben von Trendelenburg, Örtel u. A., die wir oben besprochen haben, nicht nöthig. Es wurden Membranstückchen verwendet, in denen zahlreiche Löffler'sche Bacillen nachzuweisen waren. Bei 3 Kaninchen entwickelte sich eine Pseudomembran, besonders um die Tracheotomiestelle; nur bei einem reichte die neugebildete Membran etwas weiter, nach auf- und abwärts. Bei einem Kaninchen und den beiden Tauben war nur ein schleimig-eitriger Katarrh entstanden ohne eigentliche Membranbildung. Eine gleichzeitige Membranimpfung bei Kan. III in den Rachen hatte gleichfalls ein negatives Resultat. Es bestätigten sich also auch nach diesen wenigen Versuchen die Angaben der früheren Untersucher, dass auch mit den ganzen Membranen nur in einem Bruchtheil der Versuche eine Pseudomembranbildung in der Trachea hervorgerufen ist. Die Tauben erweisen sich weniger empfänglich, als die Kaninchen.

Zu den Impfungen mit Reinculturen der Löffler'schen Diphtheriebacillen habe ich immer gutgewachsene, meist 2tägige Serumculturen[1] verwendet. In einigen Versuchen habe ich Culturen benützt,

[1]) Bei meinen zahlreichen Untersuchungen auf Diphtheriebacillen habe ich immer wieder die Erfahrung gemacht, dass bei weitem der beste Nährboden für sie das Serum ist. Gewöhnliches Rinderserum erwies sich mir fast ebenso brauchbar als das Löffler'sche (Gemisch von Bouillon und Serum). Auch das vielfach als electiver Nährboden empfohlene Deycke'sche Agar hat sich mir nur wenig bewährt; jedenfalls erzielt man keine üppigen Colonien damit. Auf gewöhnlichem Agar sind bekanntlich die Kolonien der Diphtheriebacillen erst recht äusserst zart und besonders für diagnostische Untersuchungen, wenn es darauf

die ich mir aus hiesigem Material oder aus Organen, die die Stuttgarter Karl-Olga-Heilanstalt mir zu überlassen die Liebenswürdigkeit hatte, reingezüchtet hatte. Jedesmal wurde natürlich die Virulenz durch eine subcutane Meerschweinchenimpfung festgestellt. Da aber zufälligerweise die meisten dieser Culturen einen besonders hohen Grad von Virulenz nicht besassen, so habe ich mir noch aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin und dem Behring'schen Institut in Marburg[1] möglichst virulente Culturen erbeten. Besonders die von mir am meisten verwendete Cultur aus dem Behring'schen Institut erwies sich als recht virulent 0,03 ccm einer 2tägigen Bouilloncultur tödteten 100 g Meerschweinchen in 3 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen. Durch mehrfache Ueberzüchtung von Thier zu Thier gelang es mir, die Virulenz noch auf das Dreifache zu steigern, so dass also schon 0,01 ccm mit Sicherheit denselben Effect auszulösen vermochten. Ich glaube, dass auf die Virulenz der verwendeten Culturen ein besonderer Werth zu legen ist; vielleicht ist durch die Verschiedenheit der Virulenz der verwendeten Culturen zum Theil der verschiedene Ausfall der Versuche bei den einzelnen Untersuchern zu erklären.

Bei allen früheren Versuchen hat sich übereinstimmend herausgestellt, dass es nöthig ist, um einen pathologischen Effect zu erzielen, die Schleimhaut vorher zu lädiren. Ich habe das auch an zwei Kaninchen (I und XXXV), die ich in die Trachealschleimhaut geimpft habe, bestätigen können. Bei dem einen Thier waren grössere Mengen einer sehr virulenten Cultur zur Verwendung gekommen. Nach einigen Tagen wurden die Thiere getödtet, und es war nur ein schleimig-eitriger Katarrh entstanden, mit starker Secretion, aber nirgends war eine zusammenhängende Pseudomembran zu constatiren.

Die Läsion der Trachealschleimhaut habe ich in der Weise gesetzt, dass ich in nicht zu brüsker Weise mit einem sterilen Platinspatel das Impfmaterial in die Schleimhaut, eine Strecke weit nach oben und nach unten von der Trachealwunde, eingerieben habe. Eine geringe Blutung ist manchmal eingetreten. Davon, dass diese Manipulation schon allein für

---

ankommt, in geringer Zahl vorhandene Bacillen noch nachzuweisen, ist es absolut unzuverlässig. Vielleicht ist in manchen Fällen von Diphtherie, wo die Löffler'schen Bacillen nicht gefunden wurden und die ihre Inconstanz beweisen sollten, das negative Resultat darauf zurückzuführen, dass nur mit Agar und nicht mit Serum untersucht wurde. Dagegen sollten, wenn es sich darum handelt, auf die gleichzeitige Anwesenheit von Streptokokken zu untersuchen, im Gegentheil immer auch Agarculturen (Ausstriche oder noch besser Platten) angelegt werden, weil diese auf dem Serum, wenn die Diphtheriebacillen üppig wachsen, leicht überwuchert werden können.

[1]) Den Herren Dr. M. Beck am Institut für Infectionskrankheiten in Berlin und Privatdozent Dr. Knorr am Behring'schen Institut in Marburg sage ich auch an dieser Stelle herzlichsten Dank für die Ueberlassung der Culturen.

sich durch den mechanischen Reiz und durch die eventuelle Mitwirkung vereinzelter Bacterien, die trotz des aseptischen Vorgehens von der Tracheotomiewunde aus in die Trachea gelangt sein könnten, keine fibrinöse Entzündung hervorzurufen im Stande ist, davon habe ich mich in zwei Controlversuchen (Kan. IX, X) überzeugt. Genau in derselben Weise, wie bei der Einbringung des Impfmaterials habe ich die Schleimhaut verletzt, und ebenso die Tracheotomiewunde geschlossen. Nach 4 und 8 Tagen wurden die Thiere getödtet. Die äussere Wunde war vollständig reactionslos (ich habe in allen Versuchen die Tracheotomiewunde mit einem Collodium-Watteverband nach Aufpudern von etwas Jodoform geschlossen). Bei dem erstgetödteten Thier war die Schleimhaut noch leicht injicirt, keine Spur von fibrinöser Entzündung, nicht einmal von Eiter oder Schleim vorhanden, bei dem zweiten war die Trachealwunde bereits in beginnender Heilung begriffen und die Schleimhaut der Trachea annähernd wieder normal.

Um einigermaassen ausgedehnte Pseudomembranen zu erzielen, ist es übrigens nöthig, nicht zu wenig Culturmasse zu verwenden. Ich habe von der Oberfläche gut gewachsener Serumculturen immer mindestens ein bis zwei Platinspatel voll abgenommen. Wenn die Thiere nicht der Infection erlagen, so wurden sie einige Tage nach der Impfung mit Chloroform getödtet, weil es mir im Wesentlichen auf die Pseudomembranbildung ankam und diese sich, wie aus der Abnahme des Stridor bei den überlebenden Thieren zu schliessen ist, unter Umständen wieder zurückbilden kann. In Folge dessen habe ich auch nur bei einem Thier eine Lähmung gesehen; Lähmungen pflegen sich erst später einzustellen.

Wenn ich jetzt dazu übergehe, die mit Diphtheriebacillen-Reinculturen auf der Tracheal- und Kehlkopfschleimhaut angestellten Versuche und die gewonnenen Resultate etwas eingehender zu schildern, so fällt da zunächst auf, wie ungleichmässig bei wissentlich vollständig gleicher Ausführung (Verwendung derselben Cultur u. s. w.) das Ergebniss in den einzelnen Fällen war. Bei dem einen Thier fand man eine ausgedehnte Pseudomembranbildung, bei einem zweiten nur circumscripte, membranöse Beläge und bei einem dritten einen schleimig-eitrigen Katarrh ohne jegliche Membran.

Es wurden im Ganzen 44 Thiere zu diesen Versuchen mit Diphtheriebacillenreinculturen an der Trachea verwendet. Am geeignetsten erwiesen sich die Kaninchen. Von ihnen zeigten fast $^2/_3$ eine Pseudomembranbildung in der Trachea, wenn in der beschriebenen Weise die Impfung vorgenommen wurde. Freilich war, wie gesagt, die Ausdehnung der Pseudomembranen eine sehr verschiedene. Bei einigen beschränkte sich der fibrinöse Belag nur auf die Umgebung der Trachealnahtstelle oder auf die Stellen der gesetzten Schleimhautläsion. Aber es waren wirkliche zusammenhängende Häute, die in continuo mit der Pincette von der mehr

oder weniger veränderten Schleimhaut abgehoben werden konnten und nicht bloss zusammengeballter Eiter oder Schleim.

Einige der Fälle, wo die Membranbildung eine erheblichere Ausdehnung gewonnen hat und ein deutliches Fortschreiten des Processes zu constatiren war, möchte ich hier nach den Versuchsprotokollen etwas eingehender anführen, und dann das Ergebniss des histologischen Befundes bei diesen Fällen anschliessen.

Weisses Kaninchen VII zeigt schon bald nach der Impfung einen rasch zunehmenden Stridor und verendet nach 3 Tagen. Es ergiebt sich bei der Section, dass der ganze Kehlkopf von ziemlich festhaftenden Pseudomembranen erfüllt ist; nur an der hinteren Commissur der Stimmbänder ist eine kleine freie Stelle. Ausserdem befindet sich in der Trachea eine zusammenhängende Pseudomembran, an zwei weiteren Stellen mehr circumscripte fibrinöse Plaques. Die Trachealschleimhaut ist lebhaft injicirt, unter den Belägen theilweise zerstört. Im Membranausstrich vereinzelte Stäbchen. Auf Serumculturen aus den Pseudomembranen des Kehlkopfs und der Trachea gehen fast in Reincultur Löffler'sche Bacillen auf, deren Identificirung nach ihrem morphologischen und thierpathogenen (subcutane Meerschweinchenimpfung) Verhalten leicht gelingt.

Das mit derselben Cultur (eigene Reincultur) geimpfte Kaninchen VIII wird 6 Tage nach der Impfung mit Chloroform getödtet. Zwei Tage vorher starker Stridor. Operationswunde reactionslos. Die Trachea ist fast bis zur Bifurcation mit Pseudomembranen ausgekleidet, die allerdings eine etwas weichere Consistenz haben, wie bei Kaninchen VII. Es ist sehr möglich, dass diese Beschaffenheit der Membran mit einer beginnenden Lösung des Processes zusammenhängt. Das Thier war 6 Tage nach der Impfung noch am Leben und wäre es vielleicht geblieben und die membranöse Affection ausgeheilt. Es konnten auch in diesem Falle mit Sicherheit Diphtheriebacillen nicht wieder herausgezüchtet werden. (In dem ähnlichen Versuch, Kan. XLI, siehe weiter unten, konnten übrigens noch 6-7 Tage nach der Impfung in den vorhandenen Pseudomembranen nahezu in R.-C. Löffler'sche Bacillen nachgewiesen werden.)

Von den 3 Kaninchen XXX, XXXI, XXXII, die gleichzeitig geimpft worden waren, verendete das erste nach $1^1/_2$ Tagen. Im Beginn der Trachea fand sich eine häutige Pseudomembran, aus der fast in R.-C. die Löffler'schen Bacillen wieder herausgezüchtet waren und zwar in grossen Mengen. Ein mit der gewonnenen Reincultur geimpftes Meerschweinchen ging nach 3 Tagen unter den typischen Erscheinungen ein. Das zweite Thier dieser Serie wurde am 3. Tage nach der Impfung getödtet. Es hatte einen besonders hohen Grad von Stridor dargeboten; schon durch die geschlossene Thüre war das pfeifende Geräusch der hochgradig behinderten Athmung zu hören. Dicht unter dem rechten Stimmband war eine weiss-

lich-graue, mit der Pincette im Zusammenhang abziehbare Pseudomembran zu finden, eine ebensolche um die Trachealnahtstelle, die sich weit nach unten erstreckte. Das dritte Thier, das am 4. Tage nach der Impfung der Infection erlag, bot eine noch ausgedehntere Pseudomembranbildung. Im Larynx und in der Trachea fanden sich 1 bis 2 mm dicke Häute, die bis zur Bifurcation hinabreichten. Bei den letzteren Thieren besonders auffallend, aber auch bei anderen war um die Tracheotomiestelle im Unterhautzellgewebe des Halses ein massiges sulziges Oedem festzustellen, wie man es gelegentlich bei Diphtheriekindern um die Tracheotomiestelle sieht, und aus dem Spronck (17) die Diphtheriebacillen in R.-C. herauszüchten konnte. Bei diesen Thieren waren auch Blutungen in den Lungen und unter den Pleuren auffallend reichlich. Bronchopneumonischen Heerden von mehr oder weniger erheblicher Ausdehnung begegnet man bei den Trachealimpfungen sehr häufig; sie haben natürlich keine specifische Bedeutung.

Aehnlich wirksam war die Impfung bei den Kaninchen XXXIX, XL, XLI. Das erste ging schon am Tage nach der Impfung zu Grunde. Im Larynx waren nur kleine, frische, grau-weissliche Stippchen zu constatiren, an Stellen, wo von einer vorgängigen Läsion absolut nichts nachzuweisen war. Dagegen war die Membranbildung in der Trachea schon ziemlich ausgedehnt. Im Membranausstrich vereinzelte Stäbchen. Serumculturen ergaben in R.-C. wieder die Löffler'schen Bacillen, die nach dem Ausweis der subcutanen Meerschweinchenimpfung an Virulenz erheblich gewonnen hatten. Kaninchen XL verendete am 3. Tage nach der Operation. Ausgedehnte Pseudomembranbildung. Das Protokoll betont in diesem Fall wieder besonders, dass es sich um wirkliche Häute von fibrinösem Charakter gehandelt hat. Im Larynx ein circumscripter, linsengrosser Plaque. Während es bei diesem Thier nicht mit Sicherheit gelang, die Diphtheriebacillen aus den Pseudomembranen wieder rein zu züchten, gelang dies, wie schon oben erwähnt, bei dem Kaninchen XLI, das 6-7 Tage nach der Impfung getödtet wurde, und bei dem der Process schon im Rückgang begriffen zu sein schien. Wenigstens fanden sich nur vereinzelte Beläge an der Trachealnahtstelle und im unteren Theile der Trachea.

Ich habe nun, besonders an dem von den eben angeführten Versuchsthieren (Kan.: VII, XXX, XXXI, LX, LXI und XXXIX) gewonnenen Material eingehende histologische Untersuchungen vorgenommen, um ein Urtheil darüber zu gewinnen, ob und in wieweit auch mikroskopisch eine Uebereinstimmung der experimentellen und der menschlichen Diphtherie festzustellen ist.

Es wurden von verschiedenen Stellen des Larynx und der Trachea, wo die Pseudomembranbildung eine recht ausgedehnte war oder aber wo sie erst im Beginn war, Stücke ausgeschnitten und unter möglichster Scho-

nung des Zusammenhangs zwischen Membran und Schleimhaut in Alkohol, Formalin[1] oder Müller'scher Flüssigkeit gehärtet. Einbettung in Celloïdin, seltener in Paraffin. Für die histologische Untersuchung habe ich meist mit Neumann'schem Pikrocarmin und Hämatoxylin-Eosin gefärbt, aber auch nach van Gieson und in einzelnen Fällen mit Thionin nach vorgängigem Einlegen der Schnitte in eine concentrirte Sublimatlösung, um den eventuellen Gehalt der Pseudomembranen an Schleim festzustellen. Zur Darstellung der Bacterien habe ich nach Löffler und Weigert (Vorfärbung mit Pikrocarmin oder Alauncarmin) gefärbt. Wenn man vorsichtig entfärbt, auch die Lougol'sche Lösung nicht zu lange einwirken lässt, so bekommt man gerade mit der Weigert'schen Methode sehr schöne Bilder und ich kann nicht recht verstehen, dass früher von einzelnen Untersuchern angegeben wurde, dass die Darstellung der Löffler'schen Bacillen in den Pseudomembranen nach Weigert nicht gelingen soll. Gleichzeitig konnte natürlich auch die Weigert'sche Methode dazu dienen, das Fibrin der Membranen zur Darstellung zu bringen.

Bei allen Thieren war annähernd derselbe Befund zu haben. Ueberall, wo es zu ausgebildeten Pseudomembranen gekommen war, bestanden dieselben aus einem feinen fibrinösen Maschenwerk, in dessen Lücken zahlreiche, meist mehrkernige Leukocyten und abgestossene Epithelien eingelagert sind. Die abgestossenen Epithelien haben nur selten noch die normale Form, die meisten sind aufgequollen, von rundlicher oder polygonaler Form. Bei vielen ist die Kernfärbung eine schlechte, eine grössere Zahl zeigt keine Kerne mehr und es sind gelegentlich kleinere Haufen solcher Epithelien zu homogenen Schollen zusammengesintert (Plasmaklümpchen Örtel's?), aus denen aber doch hin und wieder ein einzelner bläschenförmiger Epithelkern sich herausdifferenziren lässt (Kan.: XXX). Neben den Leukocyten, die in dichten Haufen das Fibrinnetz erfüllen und besonders an der Oberfläche der Membran meist dichtgedrängt liegen, findet sich in der Pseudomembran noch unbestimmbarer Detritus und Kerntrümmer neben Spuren von Schleim. Ausserdem trifft man in den Pseudomembranen auf mehr oder weniger reichliche Blutungen (Kan.: XL); die rothen Blutkörperchen sind hie und da zu homogenen Klumpen conglutinirt. Das Fibrin ist zumeist zu einem sehr zierlichen, feinfaserigen Maschenwerk angeordnet, wie die Weigert-Präparate besonders schön zeigen. Nur vereinzelt erscheinen auch gröbere Fäden, besonders an der Grenze nach der gleich näher zu beschreibenden „Schollenschicht" zu, wie sie Weigert nennt, welche die unterste Schicht der Membran bildet.

[1]) Ich habe auch bei dieser Untersuchung wieder die Erfahrung gemacht, dass auch für Bacterienschnittfärbungen, besonders die Weigert'sche Färbung, Formalinhärtung (4%) und folgende Alkoholnachhärtung sehr gute Resultate giebt.

Wie in diesem Punkt, so ergiebt sich überhaupt eine ausserordentlich grosse Uebereinstimmung des histologischen Befundes bei meinen Versuchsthieren mit der Beschreibung, die Weigert (64) von dem von ihm studirten künstlichen Ammoniakcroup beim Kaninchen giebt. Nur sind die entzündlichen Erscheinungen in der Submucosa wohl bei der experimentellen Diphtherie durch die Löffler'schen Bacillen stärkere.

Die von Weigert genau beschriebene „Schollenschicht" finde ich nun auch vielfach in meinen Präparaten, wenn auch nicht überall und oft nur streckenweise. Sie liegt, wo sie zu finden ist, genau an der Stelle des normalen Epithels und bildet, eine Strecke weit nach dem Lumen der Trachea zu sich fortsetzend, die unterste Schicht der Pseudomembran. In meinen Präparaten erscheint sie noch etwas mächtiger, als sie Weigert (l. c.) abbildet. Diese Schicht besteht aus kernlosen Schollen, die etwa die Grösse und Form der Epithelien besitzen, wie sie auch sonst in den Pseudomembranen zerstreut vorkommen; mit Pikrocarmin färben sie sich glänzend gelb und sie erinnern sehr an die glitzernden grobkörnigen Massen, wie man sie bei der menschlichen Diphtherie nicht nur im Rachen, sondern auch gelegentlich in der Trachea antrifft. In Uebereinstimmung mit E. Wagner ist erst vor Kurzem v. Baumgarten (81) wieder für die Auffassung dieses glitzernden Balkenwerks als fibrinoïd entarteter Epithelien eingetreten und ich möchte mich dieser Auffassung auch für die experimentelle Diphtherie anschliessen. Weigert fasst bekanntlich den grösseren Theil dieser Massen als kernlos gewordene Leukocyten auf, wenn er auch einen Theil gleichfalls als degenerirte Epithelien ansieht, wenigstens beim Ammoniakcroup des Kaninchens[1]. Auf Figur 1 und 2 ist die Schollenschicht bei a dargestellt.

Das Schleimhautepithel verhält sich verschieden an verschiedenen Stellen. Zumeist ist es verloren gegangen und die Membran sitzt auf der Basilarmembran auf, die beim Kaninchen übrigens nicht so markant hervortritt, wie beim Menschen; häufig ist auch nur die oberste Schicht des geschichteten Flimmerepithels verloren gegangen und noch die unterste Lage, die mehr aus rundlichen und platten Epithelzellen (Ersatzzellen) besteht, zurückgeblieben. An den Stellen, wo keine Schollenschicht an der Stelle des Epithels sich findet, und doch kein Epithelbelag mehr vorhanden ist, kann man annehmen, dass diese sich bereits abgestossen hat und dass schon die reine fibrinöse Membran (zweiter Bildung) an ihre Stelle getreten ist.

[1]) l. c. (Virchow's Archiv Band 70 p. 464) sagt Weigert: „in manchen Fällen gelingt es, diese Schollen durch Behandlung mit starker Essigsäure oder verdünnter Salzsäure in eine ganz andere Form überzuführen, die vollkommen mit der von normalen Trachealepithelien übereinstimmt". Und auf diese Weise soll es gelingen, die Epithelkerne wieder in den degenerirten Epithelien sichtbar zu machen. Mit absoluter Sicherheit habe ich mich davon, auch nach dieser Methode nicht überzeugen können.

Man trifft aber auch auf Stellen, wo Inseln vollständig erhaltenen Epithels sogar mit Flimmerhaaren, unter der Pseudomembran gelegen sind, allerdings wohl meist da, wo der fibrinöse Charakter der Membran mehr in einen schleimig-eitrigen Katarrh übergeht. Solchen Uebergangsbildern begegnet man ja auch bei der menschlichen Diphtherie, beim trachealen Croup, besonders im unteren Theil der Trachea.

Stark betheiligt ist meistens die Submucosa mit entzündlichen Veränderungen, auch wenn es nicht, was man selten findet (Kan.: LX), zu einem Tiefergreifen des Processes zu einer wirklichen Diphtheritis auch in der Trachea gekommen ist. Ausser leukocytärer Infiltration finden sich auch Exsudate und Blutungen; die Gefässe sind stark erweitert und strotzend mit Blut erfüllt. Aber das ist entschieden zu weit gegangen und entspricht nicht dem thatsächlichen Befund, wenn Hansemann (36, pag. 374) behauptet, dass „der ganze Process sich ferner auch nicht an der Oberfläche abspiele, sondern im Wesentlichen als ödematöse Infiltration in der Submucosa, wie bei der subcutanen Impfung".

Entsprechend dem Ergebniss der culturellen Untersuchung habe ich auch in den Schnitten die verimpften Bacillen, bei einigen Versuchen in grosser Zahl, in den Pseudomembranen wieder nachweisen können. Dass auch bei der experimentellen Pseudomembran die charakteristische Haufenlagerung der Löffler'schen Bacillen sich findet, demonstrirt sehr schön die Figur 4 (Kan: XL). Bei der Betrachtung dieser Präparate kann man sich kaum der Annahme verschliessen, dass sich die verimpften Bacillen und zwar erheblich vermehrt haben. Die Bacillenhaufen liegen durch die ganze Dicke der Membran vertheilt, aber doch mit Vorliebe an der Oberfläche. Freilich sind nicht in allen Versuchen die Bacillen so reich und in so charakteristischer Lagerung anzutreffen; in vielen Schnitten anderer Versuchsthiere sind sie weit spärlicher und liegen mehr einzeln. Gelegentlich findet man die Bacillen auch in der Submucosa, zumeist neben Kokken, die wie bei der menschlichen Diphtherie hinzugekommen sind, jedenfalls aus dem Rachen, woher sie leicht, bei der Behinderung der natürlichen Schutzmittel (Flimmerbewegung) durch den membranösen Process in der Trachea, eindringen und sich in den Membranen vermehren konnten.

Weniger gute Resultate, als bei den Kaninchen, habe ich mit den Impfungen in die Trachea der Tauben gehabt. Die Impfung geschah ohne Tracheotomie von der Mundhöhle aus durch den sich öffnenden Larynx. Nicht so leicht ist auf diese Weise zu constatiren, ob die für den Erfolg der Impfung nöthige Läsion der Schleimhaut eine genügende war. Kaum der 4. Theil der geimpften Tauben zeigte eine Pseudomembranbildung in der Luftröhre. Bei den allermeisten fand sich bei der nach dem Verlauf einiger Tage vorgenommenen Tödtung nur ein mehr oder weniger starker schleimig-eitriger Katarrh. Positiv war der Erfolg bei den folgenden Thieren.

Taube V nach 10 Tagen mit Chloroform getödtet. Um den aditus laryngis eine weissliche Pseudomembran, die sich im Zusammenhang abheben lässt. Trachea frei. Culturell lassen sich neben wenigen anderen Bacterien reichlich Diphtheriebacillen nachweisen.

Taube XI zeigt eine circumscripte Pseudomembran in der Trachea von beschränkter Ausdehnung, 9 Tage nach der Impfung.

Taube XII gleichfalls 9 Tage nach der Impfung getödtet. Bei diesem Thier, das übrigens schon bald beginnende Lähmungserscheinungen der Flügel- und Extremitätenmusculatur darbot, fand sich eine sehr ausgedehnte, röhrenförmige Auskleidung der Trachea mit Pseudomembranen. Im untersten Theile der Trachea ging die Membranbildung mehr in einen schleimig-eitrigen Katarrh über. Auch im Larynx eine festhaftende, zusammenhängende Pseudomembran. Leider ist es in diesem Falle nicht mit Sicherheit gelungen, die Löffler'schen Bacillen wieder in Reincultur zu gewinnen.

Die histologische Untersuchung in diesem Falle ergab ein ähnliches Resultat, wie bei den Kaninchen. Auffallend war der geringe Fibringehalt der Membran. Präparate vom Larynx zeigten wieder sehr schön die fibrinoïde Degeneration der Epithelien.

Von 5 in derselben Weise, wie die Tauben geimpften Hühnern kam es bei zweien zu einer allerdings circumscripten, aber sehr massigen Pseudomembranbildung. Die Membran hatte, wie das auch von früheren Untersuchern beschrieben wird, ein mehr gelbliches Aussehen und erreichte bei Huhn V eine Dicke von mehreren Millimetern, so dass dadurch starke Stenosenerscheinungen mit Stridor hervorgerufen wurden. Diphtheriebacillen waren in beiden Fällen culturell nachzuweisen.

Bei den Hühnern zeichneten sich die Membranen im Gegensatz zu dem Befund bei den Tauben durch den reichlichen Gehalt an Fibrin aus. Die Submucosa ist stark infiltrirt, das Schleimhautepithel in der Ausdehnung der Membran zerstört. Die Bacillen sind nachzuweisen, liegen aber nicht in Haufen.

Die Versuche an 3 Katzen fielen negativ aus. Es kam nur zu einer schleimigen Tracheitis, in dessen Secret bei einem Thier 4 Tage nach der Impfung noch zahlreiche Löffler'sche Bacillen culturell nachzuweisen waren.

Ein einzelner Versuch einer Trachealimpfung bei einem Meerschweinchen fiel auch negativ aus in Uebereinstimmung mit der vielfach bestätigten Erfahrung, dass diese Thiere, die für die subcutane Impfung mit Löffler'schen Bacillen so überaus empfindlich sind, für solche Impfungen sich wenig eignen.

Ehe ich dazu übergehe, über die Resultate der Trachealimpfungen mit anderen Bacterien zu berichten, möchte ich noch einige Versuche anführen von Verimpfungen Löffler'scher Bacillen, die ich auf andere Schleimhäute und ausserdem in die Cornea gemacht habe.

9 Thiere habe ich unter Läsion der Schleimhaut in die Mundhöhle und den Pharynx geimpft. Bei 3 Meerschweinchen war der Erfolg negativ, dagegen bildeten sich bei 3 Tauben (Taube XXI, XXII, XXIII) an den Impfstellen kleine pseudomembranöse Beläge, die an Ausdehnung zunahmen und ausserdem traten an anderen Stellen des Rachens weitere kleine, vollständig isolirte Stippchen auf, aus denen neben Staphylo- und Streptokokken typische Löffler'sche Bacillen herauszuzüchten waren. Derselbe Versuch bei 3 Hühnern fiel im Ganzen negativ aus, und nur ein Thier zeigte einen wenig umfänglichen Belag an der Impfstelle. Man muss sich übrigens, gerade bei den Impfungen im Pharynx, hüten, die Schleimhaut zu stark zu verletzen, weil sonst eine erhebliche Blutung eintritt, die sofort das Impfmaterial wieder wegschwemmt. Viel geübt wird nach dem Vorgang von Löffler die Impfung in die leichtverletzte Vagina des Meerschweinchens. In einem Falle habe ich eine wenig ausgedehnte Membranbildung gesehen, bei 3 anderen Versuchen entstand nur ein Oedem, wie bei der subcutanen Impfung.

Um festzustellen, ob die Löffler'schen Bacillen wirklich als echte Infectionsorganismen zu betrachten sind, im Stande, das Gewebe anzugreifen und sich in demselben vermehren, was noch vielfach zu Zweifeln Anlass gegeben hat, habe ich einige Impfungen in die Cornea von Meerschweinchen gemacht unter Verwendung einer möglichst geringen Menge von Impfmaterial. Sterile feine Nadeln wurden nur eben in eine gut gewachsene, sehr virulente Serumcultur eingetaucht und damit die Cornea gestichelt. Nach 20 Stunden haben sich die Einstiche vergrössert und sind als kleine weisse Punkte sichtbar. Auf Gefrierschnitten ist nachzuweisen, dass die eingebrachten Bacillen sich bereits stark vermehrt haben; wenigstens finden sich Haufen von Löffler'schen Bacillen in dem auch schon von Rundzellen durchsetzten Hornhautbezirk. Ich behalte mir vor, gerade diese Impfungen an der Hornhaut durch eine grössere Zahl von Versuchen zu vervollständigen. Lässt man den Process sich weiter entwickeln, so kam es bei einigen Thieren zu einer zunehmenden Vergrösserung der Infiltrate, einer gesammten Trübung der Cornea, starkem Oedem der Lider. Bei einem Thier erfolgte schliesslich eine Perforation der Cornea und der Bulbus ging phthisisch zu Grunde. Wahrscheinlich sind aber an diesem schweren Verlauf secundäre Eitererreger mit betheiligt gewesen. Bei anderen Thieren blieben die Infiltrate und eine eventuelle Gesammttrübung der Hornhaut nur einige Tage bestehen und es trat allmählich vollständige Heilung ein.

Zu den Controlimpfungen, die ich hauptsächlich mit den in Betracht kommenden anderen Bacterien, die man in den diphtherischen Membranen findet, gemacht habe, mussten natürlich in erster Linie die Streptokokken herangezogen werden, für deren Bedeutung als die eigentlichen Angreifer des Gewebes bei der Diphtherie und Erreger der Pseudomembranen, wie wir oben gesehen haben, sich sehr gewichtige Stimmen ausgesprochen haben.

Ich habe die Versuche möglichst genau ebenso ausgeführt, wie die mit den Löffler'schen Bacillen an der Trachea; speciell wurde auch die Läsion der Schleimhaut ebenso schwer gesetzt, wie bei den parallelen Versuchen mit den Löffler'schen Bacillen. Um möglichst günstige Bedingungen für einen eventuellen positiven Ausfall dieser Versuche zu schaffen, habe ich mir einen möglichst virulenten und thierpathogenen Streptokokkenstamm zu verschaffen gesucht. Da nach Löffler u. A. der in den menschlichen diphtherischen Membranen gefundene Streptokokkus mit dem gewöhnlichen Streptokokkus pyogenes identisch ist, auch die von Löffler, Prudden und Beck mit den aus den Membranen gezüchteten Streptokokken angestellten Trachealversuche sämmtlich bezüglich der Pseudomembranbildung negativ ausgefallen waren, so habe ich eine für Kaninchen besonders virulente Streptokokkencultur anderer Provenienz gewählt. Sie stammte aus einer bei einem Kaninchen durch Vagusdurchschneidung erzeugten Pneumonie und man konnte denken, dass diese aus einem directen thierischen pathologischen Product stammenden Streptokokken, besonders an den Kaninchenkörper adaptirt sein würden. Die Cultur erwies sich als hochgradig virulent. Bei Ohrimpfung, die ein starkes Erysipel zur Folge hatte, ging ein grosses weisses Kaninchen nach 24 Stunden ein. Um, entsprechend der Verwendung etwas reichlicheren Culturmaterials bei den Versuchen mit den Löffler'schen Bacillen, eine etwas reichlichere Menge von Impfmaterial zu gewinnen, wurde der Filtratrückstand gut gewachsener Bouillonculturen verwendet oder es wurde von Oberflächenculturen auf Agarplatten möglichst viel mit dem Platinspatel abgenommen.

11 Kaninchen Nr. XIX bis XXIX und 3 Tauben Nr. XIII bis XV wurden mit diesem Streptokokkenmaterial genau in der bei den Diphtheriebacillenversuchen geübten Weise inficirt. Bei keinem einzigen Thier kam es im Larynx oder in der Trachea zur Pseudomembranbildung. Zwei Thiere erlagen spontan der Infection[1], die anderen wurden nach der entsprechenden Zeit getödtet. Es fanden sich in der Trachea alle Uebergänge von nur leichter Injection der Schleimhaut zum schleimigen und eitrigen Katarrh, aber auch bei genauer Untersuchung keine Spur einer zusammenhängenden Pseudomembran. Die verimpften Streptokokken waren in dem trachealen Secret noch mehrere Tage nach der Impfung nachweisbar.

Ganz in derselben Weise wurden mit virulenten Staphylokokken 5 Kaninchen (XIV bis XVIII) tracheal geimpft. Eine grössere Bedeutung wird ja den Staphylokokken, die sich in den diphtherischen Membranen ebenso wie die Streptokokken sehr häufig finden, bei dem diphtherischen Process nicht zugeschrieben. Es hatte sich gleichfalls keine pseudomem-

[1]) Interessant war der Befund bei dem einen Kaninchen (XIX). Es hatte eine vollständige lobäre Pneumonie (rothe Hepatisation) durch die intratracheale Inficirung mit Streptokokken acquirirt.

branöse, sondern nur eine schleimig-eitrige Tracheitis entwickelt, meist unter Bildung eines mit rahmigem Eiter erfüllten Abscesses in der Tracheotomiewunde.

Weiterhin habe ich bei einer Anzahl Kaninchen (No. XLII bis XLIX) auch mit dem Bact. coli Trachealimpfungen vorgenommen in derselben Versuchsanordnung. Gelegentlich findet sich dieser Bacillus auch in den diphtherischen Membranen. Dann aber habe ich ihn noch besonders aus dem Grund zu Controlversuchen herangezogen, weil gerade von ihm Hansemann (32) angibt, dass er ebenso wie die Löffler'schen Bacillen im Stande sei, Membranbildung auf thierischen Schleimhäuten hervorzurufen. Es wurde eine möglichst virulente Cultur verwendet; die Virulenz ist bekanntlich auch beim Bacterium coli com. eine sehr schwankende Grösse. Wie die Streptokokken, stammte die Cultur von einer experimentellen Vaguspneumonie vom Kaninchen (von einem anderen Fall, wie die Streptokokken), und es war eine sehr üppige Cultur erzielt worden. Mit dieser Cultur war ein zweites Kaninchen in die Bauchhöhle geimpft worden, und mit der aus dem entstandenen peritonitischen Exsudat gewonnenen Reincultur wurden 5 Kaninchen in die Trachea, natürlich wie bei allen diesen Controlimpfungen unter Setzung derselben Schleimhautläsion, wie bei den Versuchen mit den Diphtheriebacillen, geimpft. Das erstgeimpfte Kaninchen (No. XLII) ging nach zwei Tagen ein. Es fand sich eine sehr starke Tracheitis und auf der Läsionsstelle ein circumscripter pseudomembranöser Belag von graulicher Farbe. Es war also in der That eine geringfügige Membranbildung aufgetreten, die eine grosse Aehnlichkeit mit den durch die Löffler'schen Bacillen erzeugten Pseudomembranen besass. Doch war die Membran wenig zusammenhängend, und nur von sehr geringer Ausdehnung. Noch ein zweites Kaninchen (No. XLIV) zeigte zwei etwa linsengrosse Beläge von derselben Beschaffenheit. Die übrigen 6 Kaninchen bekamen nur eine hochgradige Tracheitis, auch 3, die mit einer Cultur zweiter Passage von Kan. XLII geimpft worden waren.

Die mikroskopische Untersuchung des pseudomembranösen Belags von Kaninchen XLII ergab doch nicht eine völlige Uebereinstimmung mit dem Befund bei den Diphtheriebacillenversuchen. Besonders fiel auf der Mangel an Fibrin, das auch mit der Weigert'schen Methode nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Es würde das übereinstimmen mit der oben (pag. 20) angeführten Bemerkung von Escherich, dass eine Membranbildung durch Bact. coli den durch den Löffler'schen Bacillus erzeugten Membranen nicht gleichwerthig sei, weil hauptsächlich ihr Fibringehalt ein viel geringerer sei. Escherich führt das Verhalten auf die besondere gefässschädigende Wirkung der Diphtheriebacillen zurück[1].

[1]) Als ganz abgeschlossen betrachte ich mit den mitgetheilten Versuchen meine Untersuchungen über die experimentelle Diphtherie nicht. Besonders

Ueberblicken wir noch einmal kurz die thatsächlichen Ergebnisse unserer Versuche, so ergiebt sich etwa Folgendes: Mit virulenten Reinculturen von Löffler'schen Diphtheriebacillen gelang es, aber nur nach vorgängiger Erodirung der Impfstellen, auf den Schleimhäuten von Versuchsthieren pseudomembranöse Processe hervorzurufen. Aber nur ein gewisser Procentsatz der Kaninchen, die sich am besten zu diesen Versuchen eignen, etwa die Hälfte, zeigt Membranbildung, eine etwas ausgedehntere, wo man entschieden von einer wenn auch beschränkten Progredienz des Processes sprechen muss, etwa $^1/_4$-$^1/_5$ der Thiere. Die andere Hälfte der Kaninchen acquirirte nur einen mehr oder weniger starken schleimigen Katarrh in der Trachea. Noch ein geringeres Procentverhältniss hinsichtlich der gelungenen Membranbildung in der Trachea wiesen die Tauben auf; doch fand sich auch bei ihnen bei einem der geimpften Thiere (Taube No. XII) ein wirklich röhrenförmiger Ausguss der Trachea durch Pseudomembranen. Auch bei zwei jungen Hühnern war es zu einer sehr massigen circumscripten Membranbildung gekommen. Die Versuche an Katzen waren negativ. Bei einer Anzahl von Versuchsthieren, die ausgedehntere Pseudomembranen aufwiesen, waren die verimpften Bacillen aus diesen wieder in Reincultur zu gewinnen, bei einem Kaninchen noch 6-7 Tage nach der Impfung. Auch fanden sich in einigen Fällen die Diphtheriebacillen in ähnlichen Haufen und in Massen gelagert, wie in den menschlichen Diphtheriemembranen. Ebenso histologisch zeigten die Pseudomembranen und die Veränderungen der Schleimhaut bei der experimentellen Diphtherie eine weitgehende Uebereinstimmung mit den analogen Producten bei der menschlichen Erkrankung Bei ziemlich zahlreichen, gleichartig angestellten Controlimpfungen mit Streptokokken, Staphylokokken wurde eine ähnliche Membranbildung nicht beobachtet. Nur bei zwei Versuchen mit Bact. coli fanden sich unbedeutende Beläge von geringer Ausdehnung, deren histologische Zu-

---

nach zwei Richtungen behalte ich mir Ergänzungen vor, einmal eigene Versuche über die Wirkung der Toxine und Proteïne der Diphtheriebacillen auf die Schleimhäute besonders der Trachea, Versuche, die dem Einwand begegnen würden, dass es sich bei diesen Schleimhautimpfungen nur um den Effect vorgebildeter toxischer Substanzen handelt, und nicht um eine pathogene active Lebenäusserung der Bacillen. Freilich haben Brieger und C. Fraenkel, ebenso Babes (siehe oben) übereinstimmend und mit Bestimmtheit angegeben, dass mit den Toxinen oder Proteïnen allein, Pseudomembranen auf den thierischen Schleimhäuten nicht hervorzurufen sind, sondern dass dieser Effect an die Anwesenheit der lebenden Diphtheriebacillen gebunden ist. Der zweite Punkt, zu dessen Klarstellung weitere experimentelle Untersuchungen noch sehr erwünscht wären, betrifft die Rolle, welche die Streptokokken bei der Pathogenese des diphtherischen Processes spielen. Ueber ihren Einfluss bei Schleimhautimpfungen machen z. B. Roux und Martin (24) die Angabe, dass die gleichzeitige Mitverimpfung von Streptokokken den Process beim Kaninchen bedeutend beschleunige und schwerere Erscheinungen hervorrufe.

sammensetzung auch etwas anders sich verhielt, wie die der Diphtheriebacillenmembranen. Von den Versuchen mit Diphtheriebacillen an anderen Organen wäre hervorzuheben, dass auch im Pharynx von Tauben Membranbildung zu erzielen war, in einem Falle mit Bildung weiterer isolirter kleiner Beläge. Die Impfungen in die Vagina von Meerschweinchen hatten zumeist keinen so ausgesprochenen Erfolg, wie nach den Angaben früherer Untersucher zu erwarten gewesen wäre. Einige Versuche an der Cornea von Meerschweinchen mit geringen Mengen von Impfmaterial ergaben eine deutliche Vermehrung und pathogene Wirksamkeit der Löffler'schen Bacillen.

Wirft man nun die Frage auf, wie die Verschiedenheit der thatsächlichen Angaben über den Ausfall der Versuche von Seiten früherer Untersucher erklärt werden kann, so ist die Antwort wohl in erster Linie in der verschiedenen Virulenz der verwendeten Culturen zu suchen. Hansemann macht keine Angabe darüber, wie virulent seine Culturen waren, mit denen er experimentirte. Vielleicht ist sein Resultat, dass der erzeugte Process „niemals progredient" sei, darauf zurückzuführen, dass er wenig virulente Culturen verwendet hat. C. Fraenkel, Roux und Yersin andererseits haben vermuthlich sehr virulente Diphtheriebacillen zur Verfügung gehabt; ihre Beschreibungen von der Progredienz des Processes und der vollständigen Analogie in der Ausdehnung der Pseudomembranen mit den Verhältnissen bei der menschlichen Diphtherie gehen über das hinaus, was ich gesehen habe. Freilich liessen meine Culturen an Virulenz nichts zu wünschen übrig. Aber noch ein zweiter Punkt kommt für den Ausfall der Versuche, wenn auch, wie ich betonen möchte, nur in untergeordneter Weise in Betracht, auf den auch Pichler (12) aufmerksam macht, nämlich der Grad der Impfverletzung. Es kann natürlich nicht gleichgültig sein, ob nur oberflächlich die Schleimhaut mit dem Platinspatel gestreift wird, oder ob die Schleimhaut mit dem Instrument energischer bearbeitet wird, so dass sie blutet. Aber allzuviel kann das doch nicht ausmachen. Das beweisen meine Controlversuche, beispielsweise mit den Streptokokken und Staphylokokken, wo es trotz der gleichstarken Läsion der Trachealschleimhaut in keinem Falle zu einer Spur von Membranbildung gekommen ist. Endlich wäre in diesem Zusammenhang noch daran zu erinnern, dass in Uebereinstimmung mit dem Auftreten der Krankheit beim Menschen, junge Thiere viel empfänglicher sind, als ältere. Gewöhnlich ist von den Untersuchern, auch von Hansemann nicht, angegeben worden, ob sie ausschliesslich junge Thiere zu ihren Versuchen verwendet haben. Doch ist auf diesen Gesichtspunkt weniger Werth zu legen.

Wenn wir jetzt versuchen wollen, hauptsächlich auf Grund der eigenen Feststellungen ein Urtheil über die Werthigkeit der durch die Löffler'schen Diphtheriebacillen bei den Thieren hervorzurufenden Schleimhautdiphtherie zu gewinnen, so wäre in erster Linie zu sagen, dass von einer absoluten

Identität der Krankheit beim Menschen und beim Thier keine Rede sein kann. Zur Stütze einer solchen Behauptung wäre zu fordern, dass es gelänge, mit einer nicht zu grossen Menge von Diphtheriebacillenmaterial (— denn schon die Infection mit grösseren Massen, wie sie bei der experimentellen Infection nöthig sind, dürfte doch nicht dem natürlichen Infectionsmodus entsprechen —) etwa vom Rachen oder den Tonsillen aus einen pseudomembranösen Process hervorzurufen, der ohne weitere vorgenommene Schleimhautläsion, sich selbstständig in den Larynx und die Trachea hinab fortsetzen würde. Das ist aber noch keinem Untersucher gelungen. Nun würde sich aber daran naturgemäss sofort die zweite Frage anschliessen, ist denn die Erfüllung dieser Forderung möglich, sind denn die betreffenden Thiere überhaupt empfänglich für die Impfung mit den Producten der menschlichen Diphtherie. Denn es ist, wie wir schon oben besprochen haben, doch kaum von den proclamirten reingezüchteten bacteriellen Erregern zu verlangen, dass sie allein für sich ein noch ausgeprägteres Bild der Krankheit reproduciren, als das ganze Krankheitsproduct, in dem sie in ihren natürlichen Vegetationsverhältnissen und mit ihren natürlich gebildeten Giftstoffen zusammen vorhanden sind[1].

Und wenn wir nun vergleichen, was bei der Verimpfung des Membranenrohmaterials und was wir mit den Löffler'schen Bacillen auf den Schleimhäuten der Thiere bekommen, so wüsste ich allerdings nicht, was zu einer vollständigen Uebereinstimmung fehlen sollte. Ziehen wir die ausgedehnten Versuche von Trendelenburg zum Vergleich heran, so finden wir, dass er von 52 Impfungen an Kaninchen und Tauben mit frischen Diphtheriemembranen nur 11mal Erfolg hatte. Die Pseudomembranen waren vielfach nach seiner Beschreibung nur wenig ausgedehnt und eine starke Progredienz des Processes in dem oben angedeuteten Sinne niemals vorhanden. Auch die histologische Beschreibung seiner Befunde stimmt fast genau mit unseren Erhebungen überein, ebenso wie mit den Veränderungen, die Weigert beim Ammoniakcroup sah.

Auch eine erhebliche Läsion der Trachea fand bei diesen Impfungen mit den ganzen Membranen statt; die Stückchen wurden eingenäht oder eingerieben. Und Schwenninger betont bei seinen Versuchen besonders, dass in der Regel eine Verletzung nöthig ist, damit das Impfmaterial angeht. Andererseits ist es ja auch mit den reinen Bacillen in einzelnen Fällen gelungen, mit nur minimalen Läsionen auszukommen, um Erfolge zu erzielen

[1]) Jedem experimentirenden Pathologen ist die Thatsache geläufig, dass beispielsweise tuberkulöses Impfmaterial aus dem Körper von Mensch oder Thier zumeist virulenter den Versuchsthieren gegenüber sich verhält, als die reingezüchteten Culturen. Man würde doch auch von den Tuberkelbacillen nicht verlangen, dass sie in noch prägnanterer Form die Krankheit beim Versuchsthier reproduciren, als das tuberkulöse Rohmaterial.

(Löffler, Tangl, Spronck). Diesen Gesichtspunkt, dass man eben mit den Löffler'schen Bacillen auf den Schleimhäuten der Versuchsthiere gerade eben so viel oder so wenig an diphtherischen Processen hervorrufen kann, wie mit den ganzen Membranen, möchte ich nochmals besonders hervorheben; es ist das bisher nicht genügend geschehen.

Selbstverständlich soll aber andererseits mit dem Ausgeführten nicht gesagt sein, dass in dem Ausfall der Experimente ein stringenter Beweis für die ätiologische Bedeutung der Löffler'schen Bacillen gegeben ist. Gewiss nicht, es besteht eben leider für die Erfüllung der dritten und wichtigsten der bekannten Koch'schen Postulate für die Legitimation eines pathogenen Mikroben: „dass mit den Reinculturen die betreffende Krankheit wieder erzeugt werden müsse", diese Schwierigkeit für die Diphtherie, wie sie für die Syphilis bestehen würde, wenn ihr Erreger gefunden würde. Die der menschlichen Erkrankung entsprechende Affection fehlt beim Thier als spontan auftretende Krankheit. Aber einen erheblichen Hinweis auf die ätiologische Bedeutung der Löffler'schen Bacillen möchte ich doch in dem Ausfall der Experimente auf den Schleimhäuten der Versuchsthiere sehen. Ich möchte das mit Bezugnahme auf die im Eingang aufgestellten Gesichtspunkte im Einzelnen noch etwas näher zu begründen suchen.

Der erste von uns oben aufgestellte Punkt betraf die Frage: Ist der mit den Löffler'schen Bacillen auf den thierischen Schleimhäuten hervorgerufene Process etwas Specifisches, oder gelingt dasselbe auch mit anderen Bacterien, besonders solchen, die sich ausserdem in den diphtherischen Membranen finden. Nach unseren eigenen Versuchen wäre diese letztere Frage zu verneinen, wir sehen hier natürlich davon ab, dass es mit chemischen Agentien wohl gelingt, denselben Process hervorzurufen, das berührt die hier discutirte Frage nicht. Die mit dem Bact. coli hervorgerufenen kleinen Beläge konnten sich mit den Membranen bei den Diphtheriebacillenverimpfungen doch kaum vergleichen lassen, und auch qualitativ fanden sich die oben beschriebenen Unterschiede in der Zusammensetzung des pathologischen Products. Aber es ist auch dieser Beobachtung, ebenso wie den ähnlichen vereinzelten von Penzoldt, auch den Angaben von Emmerich über seinen „Diphtheriebacillus" nicht zu viel Gewicht beizulegen. Das Bact. coli findet sich doch nur vereinzelt, niemals constant in den diphtherischen Membranen, so dass es als eventueller erregender Mikrobe nicht in Betracht kommt. Und zudem ist die Eigenschaft, mit fibrinöser Ausschwitzung einhergehende Entzündungen hervorzurufen, eben nichts so absolut Specifisches, und an anderen Organen können das bekanntlich gerade auch die Streptokokken[1]. Aber jedenfalls für die Erzeugung experimenteller Diphtherie in der Trachea und dem Larynx erwiesen sich

[1]) Dass die Streptokokken allein beim Menschen im Pharynx beim Scharlach Diphtheritis (und Croup) hervorrufen können, ist mir wohl bekannt

die Hauptconcurrenten der Löffler'schen Bacillen, die Streptokokken, auch in virulentester Form, als machtlos. Und ein Punkt wäre hier für die verhältnissmässige Specifität der Wirkung der Diphtheriebacillen auf Thiere noch hinzuzunehmen, nämlich dass es wohl keinen Mikroorganismus giebt, der ausser der Fähigkeit, Pseudomembranen auf Schleimhäuten zu erzeugen, auch noch gleichzeitig die besitzt, Lähmungen von längerer Dauer bei denselben Thieren hervorzurufen[1]. Eine absolute Specifität freilich darf man den Diphtheriebacillen auch bezüglich der Membranbildung nicht zugestehen, wenn man die erwähnten Beobachtungen berücksichtigt.

Was weiterhin die von C. Fraenkel besonders urgirte Frage betrifft, ob bei der experimentellen Diphtherie der pseudomembranöse Process progredient ist oder nicht, die von Hansemann verneint wird, so möchte ich nach meinen Versuchen sagen, dass die Wahrheit bei dieser Differenz der Beurtheilung des hervorzurufenden pseudomembranösen Processes etwa in der Mitte liegt. Im beschränkten Grade halte ich den Process auch für progredient, aber doch nur in verhältnissmässig geringem Grade. Ritter (33) urtheilt etwa ebenso, wenn er einerseits Hansemann gegenüber zugiebt, dass die Thierdiphtherie keinen progredienten Zug zeigt, aber doch gleichzeitig von einem Kaninchen berichtet, bei dem sich nach 48 Stunden fibrinöse Auflagerungen in der Trachea gebildet hatten, welche die Impfstelle doch wenigstens um das Dreifache überragten. Jedenfalls ist es nicht als das Gewöhnliche zu betrachten, dass die Pseudomembranen bis über die Bifurcation der Trachea hinabreichen, wie es Roux und Yersin, sowie C. Fraenkel schildern.

Ich habe selbst mehrere solcher Fälle vergeblich auf Löffler'sche Bacillen untersucht (in neuerer Zeit will übrigens Ranke (89) auch in einigen Fällen von wirklicher Scharlachdiphtherie Löffler'sche Bacillen gefunden haben), aber es handelt sich hier um die epidemische Diphtherie im Sinne Bretonneau's. Bei der Scharlachdiphtherie soll übrigens der Process nie in den Larynx und die Trachea hinabsteigen.

[1]) Dasselbe sollte nach Emmerich sein „Diphtheriebacillus" auch vermögen, doch ist nicht zu ersehen, ob es sich nicht um einfache präagonale Lähmungen bei seinen Versuchsthieren gehandelt hat. Ich lege übrigens keinen so ausschlaggebenden Werth auf die Specifität der Lähmungen (in Uebereinstimmung mit Flügge [vergl. Anmerk. 1 p. 6] und Hansemann [36 p. 376], der mit Recht ausserdem die laienhafte Unkenntniss von Sidney Mortier geisselt, der das anatomische Substrat der Nervendegeneration bei der Diphtherie für etwas Specifisches gegenüber den Lähmungen bei Syphilis, Aleotelintoxicationen u. s. w. erklärt hat); denn ich habe mehrfach bei Kaninchen, die ich mit Pyocyaneus inficirt hatte, mehrere Tage andauernde oft totale Extremitätenlähmungen gesehen. In einem Falle schleppte ein Kaninchen seine Hinterpfoten mehrere Tage wie eine todte Masse hinter sich her. Die Lähmungen traten erst einige Tage nach der Inficirung mit Pyocyaneus auf (vergl. Charrin Maladie pyocyanique).

Aehnlich verhält es sich mit der Vermehrung und dem Vordringen der eingebrachten Diphtheriebacillen. Eine sichere Vermehrung dürfte nach dem Befund der Bacillenhaufen in den Membranen (vergl. Figur 3) und nach dem Befund bei den Impfungen in die Cornea sicher anzunehmen sein, bei welch letzteren Versuchen nur sehr geringe Culturmengen zur Verwendung kamen. Ritter beschreibt auch (l. c.), wie die Diphtheriebacillen zwischen die benachbarten, etwas trübe erscheinenden Epithelien vordrangen. Auch das negative Ergebniss der Versuche von Brieger und Fraenkel, ebenso von Babes mit den blossen Toxinen oder Proteïnen auf den Schleimhäuten der Versuchsthiere spricht doch sehr dafür, dass die lebenden Bacillen dazu nöthig sind, um den Effect der Membranbildung hervorzurufen.

Dass der histologische Befund bei der experimentellen Diphtherie vermittels der Diphtheriebacillen eine fast vollständige Identität mit dem bei der Erkrankung des Menschen aufweist, haben wir schon oben hervorgehoben. In diesem Punkte muss ich mit Bestimmtheit die Behauptung von Hansemann zurückweisen, dass der Process sich nicht an der Oberfläche abspiele, sondern nur eine Infiltration der Submucosa im Wesentlichen darstelle. Wie bei der menschlichen Diphtherie in der Trachea, was zumeist mit Croup im anatomischen Sinn übereinstimmt, finden wir ein fibrinöses Maschenwerk mit Massen von Leukocyten und mehr oder weniger degenerirten abgestossenen Epithelien erfüllt und auch ausserdem noch eine streckenweise fibrinoïde Degeneration der Epithelien. Die Submucosa ist infiltrirt, von Blutungen, auch gelegentlich vom Exsudat durchsetzt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem histologischen Verhalten der experimentellen und der menschlichen Diphtherie besteht, wenigstens in der Trachea, nicht.

Ehe ich die Resultate meiner Untersuchungen und die daraus zu ziehenden Schlüsse noch einmal zusammenfasse, wäre noch ein Wort zu sagen über die eventuelle Verwerthung der experimentellen Diphtherie, wie wir es oben angedeutet haben. Um einen sicheren Beweis für die ätiologische Bedeutung der Löffler'schen Bacillen zu liefern, dazu kann sie nach meiner Ansicht nicht verwerthet werden. Das ist mit Recht vor Kurzem von v. Baumgarten (81) in markanter Weise hervorgehoben worden und ich schliesse mich der Auffassung vollständig an. So sinnfällig wie Roux und Yersin und Fraenkel wollen, ist die Identität der Processe beim Menschen und Thier nicht; dazu fehlt in der ersten Linie der absolut fortschreitende Charakter der Affection. Dass die Thiere für den diphtherischen Process der Menschen nicht empfänglich sind, ist eben ein Unglück für die Beweisführung. Nun werden da freilich die unbedingten Verfechter des Löffler'schen Bacillus einwerfen: das ist auch nicht der einzige Beweis, das ist nur ein Stück aus der Kette der Beweise. Aber sicherer sind die anderen Beweismomente auch nicht. Ich will an dieser Stelle nur ganz kurz darauf eingehen. Die Constanz und die Massen-

haftigkeit ihrer Anwesenheit in den Membranen theilen die Diphtheriebacillen mit den Streptokokken, wenigstens hat sie z. B. Dahmer (14) in den Membranen der Trachea in jedem Fall gefunden. Die Lähmungen bei den Thieren durch die Bacillen sind auch nichts absolut Specifisches, wie einzelne Bacteriologen selbst zugeben. Und den klinischen Erfolg des Behring'schen Heilserum's, den darf man doch nicht als einen wissenschaftlichen Beweis hinstellen.

Man sollte nicht in der Wissenschaft etwas als unzweifelhaft hinstellen, was es nicht ist, wie es die Bacteriologen bezüglich der ätiologischen Bedeutung des Löffler'schen Bacillus thun. Ich bekenne mich selbst als Anhänger dieses Bacillus, ich sehe auch in dem Ausfall meiner Untersuchungen einen erheblichen Hinweis für die Bedeutung des Bacillus, aber ein sicherer Beweis, wie er z. B. beim Tuberkelbacillus geführt werden kann, besteht leider nach meiner Ansicht für den Löffler'schen Bacillus zur Zeit nicht. Und ich fürchte auch, man wird in dieser so wichtigen Frage leider nicht viel weiter kommen, wenn man sich nicht zu ausgedehnten Impfungen am Menschen entschliesst, was doch nicht wohl angängig ist. Doch würde die Frage bis zu einem gewissen Grade auch noch sehr gefördert werden können, durch erneute ausgedehnte anatomische und bacteriologische Untersuchungen am diphtheriekranken Menschen, wobei namentlich der Nachweis der Löffler'schen Bacillen in den ersten Anfängen der Schleimhautveränderung ins Gewicht fallen würde, was mit Recht von Birch-Hirschfeld (in der neuesten Auflage seiner speciellen pathologischen Anatomie) wieder betont worden ist. Eine Anzahl competenter Untersucher hat diese Feststellung bereits gemacht. Wir sehen, wir kommen, unter Berücksichtigung aller Momente, zu dem Standpunkt, den die meisten Pathologen (Ziegler, Birch-Hirschfeld, Orth, Kaufmann u. A.) einnehmen, dass der Löffler'sche Bacillus mit grosser Wahrscheinlichkeit als der Erreger der menschlichen Diphtherie anzusehen ist. Die hochbedeutsame Rolle, die in einer sehr grossen Zahl der Fälle die Mitbetheiligung der Streptokokken bei dem Process spielt, soll damit natürlich nicht angetastet werden.

Ein weiterer Punkt für die Verwerthung der experimentellen Diphtherie, den wir oben festgestellt haben, war der, dass es bei völliger Identität der experimentellen und der menschlichen Diphtherie ermöglicht wäre, ganz genau die ganze Pathogenese des Processes in jeder Phase von Beginn bis zu Ende zu studiren. Wie wir aber gesehen haben, wird diese Möglichkeit ausserordentlich eingeschränkt durch die geringe Progredienz, die der Process beim Thier aufweist; auch werden die natürlichen Verhältnisse an der Schleimhaut durch die nöthige vorgängige Läsion doch erheblich gestört.

Was endlich die Verwerthung der experimentellen Diphtherie zur Prüfung von Heilmitteln, besonders des Behring'schen Diphtherieheilserums betrifft, wodurch eine sicherere Grundlage für die Aussichten der Wirkung

beim Menschen zu erlangen wäre, als wir sie bis jetzt haben, so steht dem vor allem entgegen, dass die Impfungen so ausserordentlich ungleichmässig ausfallen. Man ist eben nicht sicher, wenn man mehrere Thiere wissentlich genau in derselben Weise inficirt, ob alle auch eine gleich schwere Erkrankung acquiriren, ob nicht bei mehreren die Membranbildung ganz ausbleibt. Es könnte also der Zufall spielen, dass z. B. immer gerade die mit dem Diphtherieserum behandelten Thiere gar keine Pseudomembranen bekommen, also ohnedies die Impfung überstehen, während bei den Controlthieren Membranbildung auftritt und sie erliegen. Denn, wenn man, wie das am besten ist, an der Trachea experimentirt und die Trachealwunde schliesst, so kann man im Beginn des Processes, einige Stunden nach der Impfung, dem Thier nicht sicher ansehen, ob die Impfung von Erfolg war, ob sich Pseudomembranen gebildet haben oder nicht. Später wird sich gegebenen Falls Dyspnoë und Stridor einstellen, aber dann ist es meist wohl zu spät für die Behandlung mit dem Serum, wenigstens nach Analogie der Versuche an Meerschweinchen, die ich gemacht habe[1]. Schon nach etwa 18 Stunden nach der Impfung ist die Wirkung des Diphtherieheilserums auch der wirksamsten Form (Höchster Farbwerke Nr. 3, 250fach) unsicher. Die ganz wenigen derartigen Versuche, von denen Roux und Paltauf berichten, dürften aus dem angeführten Grunde nicht viel beweisen. Nur wenn man natürlich eine sehr grosse Zahl von Versuchen anstellt, und immer die behandelten Thiere am Leben bleiben, während die unbehandelten regelmässig sterben, dann würde das ein Beweis für die Heilkraft des Mittels sein. Man könnte so auch vielleicht einen Einblick darüber gewinnen, in welcher Weise das Mittel bei der menschlichen Diphtherie etwa auch auf die Membranen wirkt. Denn die Meerschweinchendiphtherie, an der alle Experimente bisher gemacht wurden, besitzt doch eine zu geringe Aehnlichkeit mit der menschlichen Krankheit.

In den folgenden Sätzen möchte ich die Resultate meiner Untersuchungen noch einmal kurz zusammenfassen:

1. Durch die Verimpfung der Löffler'schen Diphtheriebacillen auf die Schleimhäute, besonders die Rachenorgane und die Trachea von Thieren, ist eine mit der menschlichen Diphtherie absolut identische Affection nicht wiederzuerzeugen. Es fehlt dem künstlichen Process der absolut progrediente Charakter; ein spontanes Fortschreiten des Processes vom Rachen in die Trachea oder umgekehrt, kommt beim Versuchsthier nicht zur Beobachtung.

2. Ein unzweifelhafter Beweis für die ätiologische Bedeutung der

---

[1]) Ueber Heilversuche mit dem Behring'schen Diphtherieheilserum an Meerschweinchen. Mittheilung in der pathologisch-anatomischen Section der Naturforscherversammlung in Braunschweig 1897.

Löffler'schen Bacillen ist danach aus dem Ausfall der Thierexperimente nicht abzuleiten.

3. Es ist aber mit den Bacillen nach leichter Läsion der Schleimhaut ein pseudomembranöser Process, besonders in der Trachea zu erzielen, der eine beschränkte Progredienz besitzt, und der dem diphtherischen Process in der Trachea des Menschen sehr ähnlich ist.

4. Diese Aehnlichkeit ist eine um so grössere, als eine nahezu vollständige Uebereinstimmung der beiden Processe auch in dem histologischen Befund besteht und die verimpften Bacillen, die sich offenbar vermehrt haben (auch in den Versuchen an der Cornea haben sich die Bacillen zweifellos vermehrt und das Gewebe selbstständig angegriffen), in den experimentellen Pseudomembranen sich in derselben charakteristischen Anordnung, wie beim Menschen, in einzelnen Fällen finden.

5. Der durch die Bacillen auf den Schleimhäuten der Versuchsthiere zu erzeugende Process entspricht genau an Ausdehnung und seinem ganzen Verhalten dem, was man beim Thier durch die Verimpfung der ganzen Membranen auch hervorrufen kann.

6. Mit anderen Bacterien, besonders solchen, die sich ausser den Löffler'schen Bacillen in den menschlichen Membranen finden, ist in der Trachea der Thiere keine (Streptokokken, Staphylokokken) oder nur eine sehr unvollkommene und wenig ausgedehnte (Bact. coli) Pseudomembranbildung zu erzielen. Doch kann der durch die Löffler'schen Bacillen hervorgerufene Process, mit Rücksicht auf einige fremde Beobachtungen, nicht als ein absolut specifischer betrachtet werden.

7. Nach allen diesen Feststellungen kann man in dem Ausfall der Versuche, mit den Löffler'schen Bacillen eine experimentelle Diphtherie bei Thieren zu reproduciren, nach meiner Ansicht einen starken Hinweis auf die ätiologische Bedeutung dieser Bacillen für die menschliche Diphtherie erblicken.

8. Die Verwerthung der experimentellen Diphtherie für eine ausgedehnte Prüfung des Behring'schen Diphtherieheilserums an Thieren, was äusserst werthvoll wäre, wird beschränkt durch den ungleichmässigen Erfolg der Trachealimpfungen. Nur durch die Anstellung einer grossen Zahl von Versuchen könnte diesem Uebelstand begegnet werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Professor Dr. von Baumgarten, auch an dieser Stelle meinen allerherzlichsten Dank zu sagen für das lebhafte Interesse, das er stets an dem Gange meiner Untersuchungen genommen hat.

Erklärung der Figuren auf Tafel VIII.

Figur 1. Kaninchen VII. Spontaner Tod 3 Tage nach der Impfung mit einer Diphtheriebacillenreincultur. Trachea mit Pseudomembran. 100fache Vergrösserung. Hämatoxylin-Eosin. Bei *a* Stelle der Epitheldegeneration. Die Gefässe der Submucosa sind prall mit Blut erfüllt, ausserdem eine mässige, zellige Infiltration der Submucosa.

Figur 2. Von demselben Schnitt eine Stelle bei 500facher Vergrösserung. Bei *a* wieder die gewucherten und degenerirten Epithelien der Membran, die in die noch erhaltene untere Lage der normalen Epithelzellen nach links hin direct übergehen. Massige fibrinöse Pseudomembran mit zahlreichen Leukocyten und mehr oder weniger kernlos gewordenen abgestossenen Epithelien in dem Maschenwerk.

Figur 3. Kaninchen XL. Weigert'sche Färbung. 100fache Vergrösserung. Membran mit sehr zahlreichen Diphtheriebacillenhaufen. Nach rechts ist die Oberfläche der Membran.

Figur 4. Eine Stelle der Figur 3 bei 1000facher Vergrösserung. Diphtheriebacillenhaufen. Rothe Blutkörperchen in der Membran. Vereinzelte verzweigte Diphtheriebacillen.

Literatur.

1) Tommasi und Hüter, Ueber Diphtheritis: Centralbl. f. d. med. Wissenschaften 1868, No. 34 u. 35.

2) Francotte,
3) Labadie-Lagrave,
4) Wood und Formad,
} citirt nach F. Löffler: Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bacterien. Leipzig 1887.

5) Löffler, F., Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bacterien Bd. I. Leipzig 1887, Vogel.

6) Hüter, C., Allgemeine Chirurgie. Leipzig 1873, Vogel.

7) Billroth, Th., Ueber die Beziehung der Rachen-Diphtherie zur Septikämie und Pyohämie: Wiener med. Wochenschrift 1870, No. 7 u. 8.

8) Hofmann von Wellenhof, Untersuchungen über den Klebs-Löffler'schen Bacillus der Diphtherie und seine pathogene Bedeutung: Wiener med. Wochenschrift 1888, No. 3 u. 4.

9) Birch-Hirschfeld, V., Specielle pathologische Anatomie 4. Aufl. II. Band 2. Hälfte Leipzig 1895, Vogel.

10) Fraenkel, C., Die ätiologische Bedeutung des Löffler'schen Bacillus: Deutsche med. Wochenschrift 1895, No. 11.

11) Baumgarten, P., Lehrbuch der pathologischen Mykologie II. Braunschweig 1890, Bruhn.

12) Pichler, A., Zur Frage der diphtheritischen Bindehautentzündung: Beiträge zur Augenheilkunde Heft 24. 1896.

13) Bumm, E., Ueber Diphtherie und Kindbettfieber: Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. XXXIII, 1895, Heft 1.

14) Dahmer, R., Untersuchungen über das Vorkommen von Streptokokken im Blut und inneren Organen von Diphtheriekranken [Inaug.-Diss.]. Tübingen 1893.

15) Baginsky, A., Zur Serumtherapie der Diphtherie: Berliner klin. Wochenschrift 1894, No. 9.

16) Tangl, F., Studien über die menschliche Diphtherie: Arbeiten a. d. Patholog. Institut zu Tübingen Bd. I, Heft 1. Braunschweig 1891, Bruhn.

17) Spronck, C. H. H., Zur Kenntniss der pathogenen Bedeutung des Klebs-Löffler'schen Diphtheriebacillus: Centralbl. f. Pathologie Bd. I, 1890, No. 7.

18) Gottstein, A., Epidemiologische Studien über Diphtherie und Scharlach. Berlin 1885, Springer.

19) Dunbar, W. P., Capitel Diphtherie in Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Thiere II. Jahrgang, 1895.

20) Heim, W., Lehrbuch der bacteriologischen Untersuchung und Diagnostik. Stuttgart 1894, Enke.

21) Flügge, C., Die Mikroorganismen 3. Auflage. Capitel Diphtheriebacillus von W. Kruse. Leipzig 1896, Vogel.

22) Ziegler, E., Lehrbuch der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie. 8. Aufl. Jena 1895, Fischer.

23) Wurtz, R., Précis de Bactériologie clinique. Paris 1895, Masson.
24) Roux, M. E., et M. L. Martin, Contribution à l'étude de la diphtérie: Annales de l'Institut Pasteur t. VIII, 1894, no. 9.
25) Feer, E., Aetiologische und klinische Beiträge zur Diphtherie: Mittheilungen aus den Kliniken und medicin. Instituten der Schweiz 1894.
26) Sörensen, Om Krup og Tracheotomi: Baumgarten's Jahresbericht Bd. II, 1886, p. 273.
27) d'Espine et E. de Marignac, Recherches expérimentales sur le bacille diphtéritique: Revue méd. de la Suisse romande 1890, Baumgarten's Jahresbericht Bd. VI, 1890, p. 341.
28) Hoppe-Seyler, G., Beiträge zur Kenntniss der Diphtherie: Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. XLIX, 1892, p. 531.
29) Klein, E., Zur Aetiologie der Diphtherie: Centralblatt für Bacteriologie Bd. VII, 1870, No. 16 u. 17.
30) Kolisko, A., und R. Paltauf, Zum Wesen des Croups und der Diphtherie: Wiener klin. Wochenschrift 1889, No. 8.
31) Brieger, L., und C. Fraenkel, Untersuchungen über Bacteriengifte: Berliner klin. Wochenschrift 1890, No. 11 u. 12.
32) Hansemann, D., Mittheilungen über Diphtherie und das Diphtherieheilserum: Berliner klin. Wochenschrift 1894, No. 50.
33) Discussion über den vorstehenden Vortrag von Hansemann in der Berliner medicin. Gesellschaft: Berliner klin. Wochenschrift 1894, No. 53 und 1895, No. 2.
34) Trendelenburg, Ueber die Contagiosität und locale Natur der Diphtheritis: Langenbeck's Archiv Bd. X p. 720.
35) Marcuse, J., Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung eines croupösen Processes auf der Trachealschleimhaut von Kaninchen: Zeitschrift f. Chirurgie Bd. V, 1875, p. 613.
36) Hansemann, D., Ueber die Beziehungen des Löffler'schen Bacillus zur Diphtherie: Virchow's Archiv Bd. CXXXIX p. 353.
37) Escherich, Th., Aetiologie und Pathogenese der epidemischen Diphtherie I. Der Diphtheriebacillus. Wien 1894, Hölder.
38) Behring, E., Die Geschichte der Diphtherie Leipzig 1893, Thieme.
39) Löffler, F., Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe: Mittheilungen a. d. kaiserl. Gesundheitsamte Bd. II, 1884.
40) Heubner, O., Beiträge zur Kenntniss der Diphtherie II. Die diphtheritische Membran: Jahrbuch f. Kinderheilkunde Bd. XXX, 1890, p. 1.
41) Welch and Abbott, The Etiology of Diphtheria: Bulletin of the John Hopkins Hospital 1891, vol. II, no. 11.
42) Welch and Flexner, The histological changes in experimental diphtheria. Preliminary communication: The John Hopkins Hospital Bulletin 1891 siehe Baumgarten's Jahresbericht VII, 1891, p. 223.
43) Abbott and A. Ghriskey, A contribution to the Pathology of experimental Diphtherie: The John Hopkins Hospital Bulletin 1893, no. 30.
44) Kaufmann, E., Lehrbuch der speciellen Pathologischen Anatomie. Berlin 1896, Reimer.
45) Lehmann B., und R. Neumann, Atlas und Grundriss der Bacteriologie und Lehrbuch der speciellen bacteriologischen Diagnostik. München 1896, Lehmann.
46) Ritter, J., Croup und Diphtherie: Berliner Klinik Heft 73, 1894.

47) Orth, J., Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Bd. I. Berlin 1887, Hirschwald.
48) Levi und Klemperer, Grundriss der klinischen Bacteriologie. Berlin 1894, Hirschwald.
49) Günther, C., Einführung in das Studium der Bacteriologie. 4. Auflage. Leipzig 1895, Thieme.
50) Ritter, C., Die feineren Veränderungen in den Luftwegen bei Croup und Diphtherie [Inaug.-Diss.]. Kiel, 1896 (Aus dem pathologischen Institut in Kiel).
51) Bourges, H., La Diphtérie. Paris 1892 [Bibliothèque médicale Charcot-Debove].
52) Orth, J., Zur Geschichte der Diphtherie und anderer Infectionskrankheiten: Arbeiten aus dem pathologischen Institut in Göttingen. Berlin 1893, Hirschwald.
53) Gruber, M., Schutz- und Heilserum. Vortrag. Wien 1895, Braumüller.
54) Hansemann, Pathologische Anatomie und Bacteriologie: Berliner klin. Wochenschrift 1895, No. 30 u. 31.
55) Bretonneau, P., Des inflammations spéciales du tissu muqueux, et en particulier de la diphtérite ou inflammation pelliculaire. Paris 1826.
56) Calmette, Contribution à l'étude des venins, des toxines et du sérum antitoxique: Annales de l'Inst. Pasteur 1895 p. 225.
57) Hildebrandt, Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und der Lunge aus: Ziegler's Beiträge Bd. II, 1888.
58) Kitt, Th., Bacterienkunde und pathologische Mikroskopie für Thierärzte. 2. Aufl. Wien 1893, Perles.
59) Brunner, K., Ueber Wunddiphtherie: Berliner klin. Wochenschrift 1893, No. 22, 23 und 24.
60) Nassiloff, Ueber die Diphtheritis: Virchow's Archiv Bd. L.
61) Baumgarten's Jahresbericht Bd. VII, 1891, p. 231. Anmerkung.
62) Schweninger, E., Studien über Diphtherie und Croup: Mittheilungen aus dem pathologischen Institut zu München, herausgeg. von v. Buhl. Stuttgart 1878, Enke.
63) Escherich, Th., Ueber diphtheroïde Rachenerkrankungen: Mittheilungen des Vereins der Aerzte in Steiermark. 1893, No. 2.
64) Weigert, C., Ueber Croup und Diphtherie I und II: Virchow's Archiv Bd. LXX u. LXXII.
65) Roux, E., und Yersin, Contribution à l'étude de la diphtérie: Annales de l'Inst. Pasteur 1888 t. II, 1888, no. 12.
66) Roux, E., und Yersin, Contribution à l'étude de la diphtérie: Annales de l'Inst. Pasteur 1889, Juin.
67) Roux E., und Yersin, Contribution à l'étude de la diphtérie: Annales de l'Inst. Pasteur 1890, Mai.
68) Örtel, Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie: Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. VIII.
69) Örtel, Die Pathogenese der epidemischen Diphtherie nach ihrer histologischen Begründung. Leipzig 1887, Vogel.
70) Rosenbach, Ueber Myocarditis diphtheritica: Virchow's Archiv Bd. LXX, 1877.
71) Eberth, C., Zur Kenntniss der bacteritischen Mykosen: I. Die Diphtherie. Leipzig 1872, Engelmann.
72) Trousseau, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, t. I. Paris 1862.

73) Örtel, Ueber künstlichen Croup: Archiv für klin. Medicin 1874, No. 10.
74) Örtel, Ueber die Aetiologie der Diphtherie. In: Zur Aetiologie der Infectionskrankheiten, Vorträge gehalten in den Sitzungen des Aerztlichen Vereins zu München im Jahre 1880.
75) Ranke, H., Zur Aetiologie der Diphtherie: ebenda, p. 247.
76) Zur Aetiologie der Diphtherie, Discussion: ebenda.
77) Middeldorpf und Goldmann, Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Croup und Diphtherie: Baumgarten's Jahresbericht Bd. VII, 1891, p. 233.
78) Billroth, Th., Ueber die Beziehung der Rachendiphtherie zur Septhämie und Pyohämie (Nachtrag): Wiener med. Wochenschrift 1870, No. 20.
79) Emmerich: Verhandlungen des V. internationalen Congresses f. Hygiene und Demographie im Haag. Th. I. p. 247.
80) de Blasi und Russo-Travali, Contributo alla studio delle associazioni batteriche nella diferite: Riforma medica 1876; Ref.: Centralbl. f. innere Medicin 1896, No. 50.
81) v. Baumgarten, Untersuchungen über die Pathogenese und Aetiologie der diphtherischen Membranen: Berliner klin. Wochenschrift 1897, No. 31 und 32.
82) Löffler, F., Der gegenwärtige Stand der Frage nach der Entstehung der Diphtherie: Deutsche med. Wochenschrift 1890, No. 5.
83) Babes, V., Untersuchungen über den Diphtheriebacillus und die experimentelle Diphtherie: Virchow's Archiv Bd. CXIX.
84) v. Baumgarten, Referat zu Örtel: Die Pathogenese der epidemischen Diphtherie in Baumgarten's Jahresbericht Bd. III, 1887, p. 247 ff.
85) Escherich, Th., Zur Aetiologie der Diphtherie: Centralblatt f. Bacteriologie Bd. VII, 1890, p. 8.
86) Uhthoff, W., Ein weiterer Beitrag zur Conjunctivitis diphtheritica: Berliner klin. Wochenschrift 1894, No. 34 und 35.
87) Penzoldt: Deutsches Archiv für klin. Medicin Bd. XLII, 1887, p. 193.
88) Beck, M., Bacteriologische Untersuchungen über die Aetiologie der menschlichen Diphtherie: Zeitschr. für Hygiene Bd. VIII, 1890.
89) Ranke, Ueber Scharlachdiphtherie: Münchener med. Wochenschrift 1896.
90) Ganghofner, F., Die Serumbehandlung der Diphtherie. Jena 1897, Fischer.

Zum Identitätsnachweise von Perlsucht und Tuberkulose.

Von

Dr. med. Richard Gaiser

aus Ludwigsburg.

Eine der meist umstrittenen Fragen in der Geschichte der Tuberkulose war unzweifelhaft die der Identität zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Perlsucht des Rindes. Stiess doch die neue Lehre von Anfang an auf eine bedeutende Gegnerschaft, Virchow an der Spitze, der (1855) mit aller Entschiedenheit gegen die Anschauung von der Identität der beiden Processe auftrat, indem er die Perlsucht nicht mit der Tuberkulose wohl aber mit dem Lymphosarkom des Menschen in Parallele setzte. Villemin (1) war es, der eine sichere Basis für die Entscheidung dieser Frage schuf, indem er den Weg der experimentellen Untersuchung betrat, und durch Verimpfung von Substanzen der Tuberkel des Menschen, wie der Perlsucht des Rindes, an geeigneten Objecten die Identität zu beweisen suchte.

Obgleich damals Waldenburgs (2) Lehre eine grosse Zahl von Anhängern fand, jene Lehre, welche die Specificität eines tuberkulösen Virus leugnete und jedem „corpusculären Element", das in die Blutbahn gelange, die Fähigkeit, echte Miliartuberkel zu bilden, zuschrieb, gestützt auf eine Reihe von Experimenten, so gelang es doch besonders Klebs (3), Cohnheim (4) und Baumgarten (5), diese Lehre zu widerlegen: sie wiesen nach, dass die von Waldenburg als echte Tuberkel angesprochenen Knötchen weder verimpfbar waren, noch verkästen, während dies bei Impfung mit Tuberkelmaterial durch Generationen der Fall war. Ja, die genannten Forscher konnten die Existenz eines organisirten Tuberkelvirus mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit annehmen, obgleich alle Versuche dasselbe aufzufinden gescheitert waren. Was die Frage der Identität oder Nichtidentität von Perlsucht und Tuberkulose betraf, so bewies Baumgarten, der die Versuche von Cohnheim-Salomonsen wiederholte und vervollkommnete, indem er die intraoculäre Impfung am Kaninchen auch auf Perlsuchtmaterial ausdehnte und bei allen seinen Versuchen eine vollkommen typische generalisirte Miliartuberkulose erhielt, gleichviel, ob Material von menschlichen Tuberkeln oder Perlsuchtsknoten verwendet wurde, die Identität fast unwiderleglich.

Zugleich befestigte Baumgarten den Nachweis der histologischen Identität von Tuberkulose und Perlsucht, indem er nicht nur das bereits von Schüppel gefundene constante Vorhandensein miliarer Knötchen vom Bau des Riesenzelltuberkels in den Perlknoten bestätigte, sondern auch zeigte, dass die von der menschlichen Tuberkulose unzertrennliche Verkäsung in den Perlknoten nicht weniger regelmässig und typisch auftritt. Virchow hatte gerade auch darin einen wesentlichen Unterschied zwischen Tuberkulose und Perlsucht statuirt, dass bei letzterer an Stelle der käsigen Nekrobiose eine Verkalkung Platz greife. Baumgarten zeigte jedoch, dass dieser Verkalkung stets eine typische Verkäsung vorausgeht, die Verkalkung also ein secundärer Process ist, der offenbar mit dem reichlichen Kalkgehalt der Nahrung des Rindvieh's zusammenhängt.

Allgemeine Anerkennung erhielt die Identitätslehre durch die Entdeckung des specifischen Tuberkelbacillus durch Koch und Baumgarten und den von diesen Forschern, gleichzeitig und unabhängig von einander, erbrachten Nachweis, dass dieser Bacillus in den Perlknoten nicht minder constant vorhanden ist, als in den menschlichen Tuberkeln.

So erscheint es beinahe überflüssig, dieser Frage experimentell wieder näherzutreten, und einen Beweis einer kaum bestrittenen Sache anzustreben, umsomehr, als auf demselben Weg, den ich in Folgendem zu betreten gedenke, Klebs schon 1870 denselben Beweis erbracht zu haben glaubte.

Trotz des festen Grundes, auf welchem die Lehre von der Einheit der Tuberkulose und Perlsucht stand, waren aber doch immerhin einige Lücken in den Argumenten für diese Einheit vorhanden. Wenn die Perlsucht in der That durch denselben Bacillus hervorgerufen wurde, wie die Tuberkulose, so war es doch auffällig und der Erklärung bedürftig, warum der mit Tuberkelbacillen inficirte Rindsorganismus gewöhnlich in der, grobanatomisch doch von der menschlichen Tuberkulose ziemlich differenten Erkrankungsform der Perlsucht, und nicht mit Tuberkulose antwortete? Seitdem man in den Bacillen der Hühnertuberkulose eine besondere Species von Tuberkelbacillen kennen gelernt zu haben glaubte, konnten dann nicht auch die Perlsuchtbacillen eine aparte Species darstellen? Was diesen Punkt betrifft, so hatte Prof. Baumgarten aus seinen Untersuchungen über Tuberkulose die Ueberzeugung gewonnen, dass die Verschiedenheit der anatomischen Form der Perlsucht von derjenigen der Miliartuberkulose hauptsächlich darauf beruhe, dass die Perlsuchtbacillen eine mitigirte Form des Tuberkelbacillus repräsentiren. Als es daher Troje und Tangl (6) gelungen war, Tuberkelbacillen mittels Jodoforms künstlich abzuschwächen, lag es nahe, obige Anschauung experimentell durch Uebertragung dieser abgeschwächten Bacillen, zunächst auf Kaninchen, zu prüfen. Der Erfolg übertraf alle Erwartungen. Es gelang mittels dieser abgeschwächten, aus menschlichen Tuberkeln herstammenden Bacillen bei Kaninchen eine

Erkrankung zu reproduciren, welche makro- und mikroskopisch in allen wesentlichen Zügen mit der Perlsucht übereinstimmte*. Damit war ein weiterer Schritt vorwärts gemacht; man wusste aus den früheren Baumgarten'schen Experimenten, dass durch Uebertragung von Perlsuchtbacillen auf Kaninchen bei diesen Thieren typische Miliartuberkulose erzeugt werden kann, und aus obigen neueren in Baumgarten's Institut ausgeführten Impfungen wusste man nun, dass umgekehrt durch Uebertragung menschlicher Tuberkelbacillen auf Kaninchen bei diesen die Perlknotenform der Tuberkulose hervorgerufen werden kann. Aber zur vollständigen Klarlegung der Identität, zur Beseitigung aller Zweifel an derselben bedurfte es noch expresser Experimente an Rindern.

Klebs (7) war, soweit ich es übersehen kann, der Erste, der ein desbezügliches Experiment anstellte. Er impfte ein Kalb intraperitoneal mit menschlichen Tuberkelmassen. Das Thier, bei der Impfung 4 Wochen alt, wurde 3 Monate später getödtet und zeigte über das ganze grosse Netz und einen Theil des Magens zerstreut eine grosse Menge gestielter central verkalkter Knoten, welche histologisch alle Charactere der Perlknoten darboten; ausserdem graue Miliarknoten in den Lymphdrüsen der Mesenterien und der vorderen Bauchwand, spärliche auch in der Leber, Milz; sonst waren alle Organe frei. In „der Beschränkung dieser Neubildung auf die Nachbarschaft der Injectionsstelle" sieht Klebs den deutlichsten Beweis „für die Abhängigkeit ihrer Entstehung von der letzteren". Abgesehen davon, dass eine derartige beschränkte Perlsucht spontan bei Kälbern in dem Alter des Versuchsthiers nicht selten vorkommt, vermisst man genauere Angaben über den Impfkanal; fast immer lässt sich wohl bei derartigen Impfungen seine Fährte durch die Section nachweisen, indem sich mehr oder minder umfangreiche Infectionsheerde in demselben vorfinden, besonders bei so energischer Infection, wie sie Klebs angewendet hatte (15 Pravaz'sche Spritzen!). Es möchte also dieser Erfolg als ein nicht ganz einwurfsfreier anzusehen sein.

Ein zweiter derartiger Impfversuch wurde im Jahre 1879 von Bollinger angestellt**. „Ein 3 Monate altes gesundes kräftiges Kalb wurde

*) Herr Dr. Troje hat Präparate von solchen Fällen in Berlin demonstrirt und für dieselben die Zustimmung dortiger Fachgenossen zu obiger Deutung gefunden. *Baumgarten.*

**) Bollinger hatte geglaubt, diesen wichtigen Versuch rechtzeitig veröffentlicht zu haben. Thatsächlich war die Publication aber unterblieben; auf eine Bemerkung des Herausgebers dieser „Arbeiten" im Jahresber. für pathogene Mikroorg. Jahrg. VII (1891), p. 666/667, „dass es ein noch nicht ganz sicher erfülltes Desiderat sei, durch menschliche Tuberkelbacillen Perlknoten bei Rindern zu produciren", holte aber der verehrte Autor das Versäumte nach und publicirte den Versuch in der Münchener med. Wochenschr. 1894, No. 5.
Baumgarten.

mit tuberkulöser Flüssigkeit aus einer menschlichen Lunge intraperitoneal geimpft. Bei der Tödtung des Thieres, welche 7 Monate nach der Impfung erfolgte, fand sich eine charakteristische Perlsucht des Bauchfells: gestielte erbsen- bis welschnussgrosse Knoten auf dem Mesenterium und namentlich in sehr charakteristischer Form und Ausbildung auf der Milzkapsel. Mikroskopisch zeigten diese Knoten vollständige Uebereinstimmung mit den Neubildungen der spontanen Perlsucht. Ausserdem waren die retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen tuberkulös erkrankt. Die übrigen Körperorgane, namentlich die Brusthöhle normal, so dass die Entwicklung der Perlknoten des Bauchfells zweifellos auf die peritoneale Impfung zurückzuführen ist.“ Auch an diesem Versuche haften jedoch die gegenüber dem Klebs'schen Versuche erhobenen kritischen Bedenken.

Ein dritter derartiger Versuch ist von Kitt (8) veröffentlicht worden. Das Kalb zeigte 46 Tage nach der intraperitonealen Impfung mit einem aus tuberkulösen Drüsen des Menschen gewonnenen Saft, eine „tuberkulöse Entzündung des Peritoneum, tuberkulös-scrofulöse Entzündung der Bronchialdrüsen, tuberkulöse Entzündung des Pericardium und der Pleurasäcke“. Gegen die Beweiskraft dieses Versuches lässt sich ausser den gegen die beiden früheren Versuche geltend gemachten Bedenken auch noch der Einwand erheben, dass der perlsuchtartige Charakter der Erkrankung nicht genügend hervorgehoben ist.

Nach alledem glaube ich sagen zu dürfen, dass ein ganz sicherer Fall von Impfperlsucht beim Rinde, hervorgerufen durch Uebertragung menschlicher Tuberkelbacillen, bisher noch nicht beobachtet ist.

Die Aufgabe, deren Lösung zu erstreben war, stellte sich also folgendermassen: Einerseits musste es gelingen, durch Impfung mit menschlichen Tuberkelbacillen beim Kalb eine Impfperlsucht hervorzubringen. Andererseits musste es gelingen, durch Impfung mit Perlsuchtbacillen eine typische generalisirte Miliartuberkulose beim Kalb hervorzurufen.

Zur Verfolgung des angedeuteten Zieles wurden zwei kräftige, gesunde Kälber gewählt, beide ca. 4 Wochen alt. Die Thiere wurden in geräumigen, früher nie von kranken Thieren besetzt gewesenen Stallungen untergebracht. Ebenso stammte die zur Ernährung benutzte Milch von gesunden Thieren. Um das erste Postulat zu erfüllen, benutzte ich die im Tübinger pathologischen Institut vorhandenen, aus menschlichen Tuberkeln stammenden Reinculturen, welche sich für Kaninchen und Meerschweinchen als gut virulent erwiesen hatten. Zur Erreichung des zweiten Postulates verwendete ich hochvirulentes Perlsuchtmaterial. Durch Baumgarten's Experimente war erwiesen, dass sich die Infectiosität der Perlsuchtbacillen successive steigern lässt, wenn man sie dem Kaninchenkörper in successiven Generationen einimpft (Baumgarten's „Perlsuchtpassagevirus“). Ein solches Perlsuchtpassagevirus 4ter Generation war es, das ich zu dem

in Rede stehenden Versuche benutzte. Impfstoff I sowohl als auch Impfstoff II wurden den betreffenden Versuchsthieren theils in die vordere Augenkammer eines Auges, theils subcutan in die Flanke einer Seite eingeführt. Zur Controle der Wirkungsfähigkeit der Infectionsstoffe wurden für jedes Kalb je ein Kaninchen und ein Meerschweinchen mit den bezüglichen Infectionsstoffen intraocular (die Kaninchen) oder subcutan (die Meerschweinchen) geimpft.

Ich will nun gleich vorausschicken, dass der mit Impfstoff II angestellte Versuch ein glänzend positiver war, während der mit Impfstoff I angestellte Versuch negativ ausfiel. Da der positive Versuch das grössere Interesse in Anspruch nimmt, will ich diesen zuerst beschreiben.

Die ersten Tage nach erfolgter Impfung liessen am Auge des Thieres A nur äusserst geringe Reizerscheinungen erkennen, die rasch zurückgingen. Nach 14 Tagen zeigte sich eine leichte Trübung der Cornea, die in der Folge stetig zunahm, so dass es unmöglich wurde, in das Innere des Auges zu sehen; zugleich bestand eine Injection der Conjunctivalgefässe. An der Impfstelle in der Flanke entwickelte sich eine rapid zunehmende derbe knotige Infiltration. 36 Tage nach der Infection starb das Thier, bei dem sich in den letzten 8 Tagen vor dem Tode verminderte Fresslust, Abmagerung und Athemnoth bemerkbar gemacht hatten. Das inficirte Auge war im Lauf der letzten 14 Tage phthisisch zu Grunde gegangen.

Die, wenige Stunden nach dem Tode, vorgenommene Section ergab den folgenden Befund: Das linke Auge, bedeutend vergrössert, ragt erheblich über die Augenhöhle hervor. An Stelle der Cornea findet man eine ziemlich dicke schmierige Borke, in der Haare und Schmutz eingeschlossen sind. Unter dieser tritt eine mit käsigem Eiter belegte Fläche zu Tage.

Die Lymphdrüsen am linken Kieferwinkel und am Halse sind stark vergrössert und fühlen sich derb an. An der Impfstelle in der Flanke findet man einen handtellergrossen derben Knoten, auf dem Durchschnitt von käsigem Aussehen, am Rande gelbe käsige und graue miliare Knötchen. Beide Lungen sind durchsetzt von massenhaften grösseren und kleineren miliaren und submiliaren theils käsigen, theils grauweissen, theils grauen transparenten Knötchen. Die Bronchialdrüsen zeigen sich stark vergrössert, auf der Schnittfläche trocken, Schüppel'schen „körnigen Lymphomen“ ähnlich. Beide Pleuren, sowie das Peritoneum sind völlig frei von jeder pathologischen Veränderung. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind geschwellt, der Darm ist frei. In der Leber finden sich einige bis hanfkorngrosse grauweisse Knötchen, ebenso in der Milz. In beiden Nieren sind nahe der Oberfläche sehr spärliche, ganz kleine graue Knötchen zu sehen, die linke Niere zeigt zugleich beginnende Hydronephrose (durch Druck einer vergrösserten retroperitonealen Lymphdrüse auf den Urether hervorgerufen). Nirgends lässt sich in den neugebildeten Knötchen oder in den Lymphdrüsen eine Verkalkung wahrnehmen.

Die mikroskopische Untersuchung von Tuberkeln aus Lunge, Leber, Milz und Niere und den vergrösserten Lymphdrüsen liess überall das Bild des Baumgarten'schen Lymphoidzellentuberkels d. h. zellige Knötchen gebildet von einem Grundstock epithelioider Zellen, von einem Reticulum durchsponnen, in dessen Maschen ausser den epithelioiden Zellen massenhafte, die ersteren fast ganz verdeckende lymphoide Elemente eingelagert waren, erkennen. In den Knötchen fanden sich meist colossale Mengen von Tuberkelbacillen vor. Nur in den Lebertuberkeln, welche mehr das Bild des „Epithelioidzellentuberkels" darboten, waren die Bacillen in geringeren Mengen vorhanden. Die Mehrzahl der Knötchen waren central verkäst.

Das als Controlthier benutzte Kaninchen starb 27 Tage später, als das Versuchsthier. Am inficirten linken Auge fand sich keine Spur von Hornhaut mehr, an Stelle derselben zeigte sich eine weissliche, schmierige, käsigen Eiter producirende Geschwürsfläche. Am linken Unterkieferrand ein über feuerbohnengrosses Bündel vergrösserter Lymphdrüsen.

Die Lungen, stark vergrössert und beide an verschiedenen Stellen mit der Thoraxwand verklebt, sind durchsetzt von massenhaften käsigen Heerden verschiedener Grösse und unregelmässiger Gestalt, die vielfach mit einander confluiren, so dass stellenweise das Bild der „käsigen Pneumonie" resultirt. Die Bronchialdrüsen waren nicht vergrössert. Die Leber enthält eine spärliche Anzahl submiliarer weisslicher Knötchen. Die Milz zeigt eine grössere Anzahl miliarer bis stecknadelkopfgrosser prominirender grösstentheils verkäster Knötchen. Im Netz, neben einigen Cysticerken, mässig reichliche miliare und submiliare gelbe und graue Knötchen. Beide Nieren, gross, enthalten sehr zahlreiche gelblich-weisse Knoten von Hirsekorn- bis Erbsengrösse. Die Darmwand enthält an verschiedenen Stellen käsige miliare und grössere Knötchen, besonders reichlich der Processus vermiformis, in dessen Schleimhaut zugleich einige Geschwüre mit käsig infiltrirtem Grunde sitzen. Einige Mesenterialdrüsen sind vergrössert und auf dem Durchschnitt mit käsigen Heerdchen durchsetzt.

Das Controlmeerschweinchen starb 3 Tage später als das Controlkaninchen, also ca. 2 Monate nach der Impfung. Es fand sich subcutan in der Unterbauchgegend (an der Impfstelle) ein über Fünfmarkstück grosser, käsiger flacher Knoten. Auf dem Peritoneum disseminirte miliare Tuberkel. Das Netz ist zusammengerollt, stark verdickt, mit zahlreichen Knötchen durchsetzt. In der Leber finden sich neben Psorospermienknoten spärliche submiliare Tuberkelknötchen. Die Milz, atrophisch, trägt auf dem Peritonealüberzug mässig reichliche gelbe und graue Tuberkel. In den Nieren finden sich vereinzelte verkäste miliare Knötchen. In den Lungen zahlreiche miliare und grössere, zum Theil confluirende, meist verkäste Tuberkelknötchen. Die Bronchialdrüsen stark vergrössert und verkäst.

Es war also in diesem Versuche gelungen, durch Uebertragung hochvirulenter Perlsuchtbacillen bei einem Kalbe typische allgemeine Miliartuberkulose zu erzeugen. Dieselben Bacillen (d. h. die Abkömmlinge derselben Bacillen), welche einst im Rindskörper Perlsucht hervorgerufen, sie hatten jetzt, im vorliegenden Experimente, im Rindskörper Tuberkulose producirt; das eine der aufgestellten Postulate war also erfüllt!

Wie schon gesagt, war ich nicht so glücklich, auch dem anderen Postulate zu genügen. Das betreffende Experiment ist aber doch für die vorliegende Frage so lehrreich, dass ich den Verlauf desselben ebenfalls im Detail wiedergeben möchte.

Die Reizerscheinungen am geimpften Auge des Kalbes A, welche bald nach der Operation ziemlich deutlich ausgesprochen waren, liessen rasch nach, so dass nach 14 Tagen kaum etwas von Entzündung am Auge sich constatiren liess. Die Cornea wurde in weiteren 8 Tagen so vollkommen klar und durchsichtig, dass man die Iris und das Impfgebiet vollständig klar erkennen konnte: ein kleines gelbliches Heerdchen, der Iris auflagernd, das war alles, was an die stattgefundene Impfung erinnerte. An der Injectionsstelle in der Flanke liess sich nur undeutlich ein weicher Knoten von über Bohnengrösse durchtasten. Im Laufe der Zeit wurde die gelbliche Masse im Auge des Thieres immer kleiner, auch der Knoten in der Flanke verschwand mehr und mehr.

Ca. ein Vierteljahr nach erfolgter Impfung wurde Kalb A getödtet. Der Sectionsbefund war fast gänzlich negativ. Man konnte im linken Auge als Folgen der Operation nur die Operationsnarbe am Corneoskleralfalz und in derselben eingeschlossen einige gelbliche Partikelchen erkennen; in der Iris zeigten sich keine Tuberkelknötchen, die Cornea war, abgesehen von der kleinen Operationsnarbe, vollkommen durchsichtig, glatt und glänzend; die Conjunctiva ohne jede Injection. Nirgends zeigten sich geschwollene Lymphdrüsen, weder am Kopfe noch am Halse. Lunge, Bronchialdrüsen, Pleuren, Leber, Milz, Nieren, Peritoneum liessen keinerlei pathologische Veränderungen erkennen. An der Impfstelle in der Flanke findet sich ein wallnussgrosser weicher Knoten, der hauptsächlich aus Fettgewebe besteht und eine bohnengrosse Lymphdrüsse umschliesst. Mesenterialdrüsen und Darm sind ganz normal.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Narbe am inficirten Auge findet man eine ziemlich scharf umschriebene Einlagerung von über Hirsekorngrösse. Dieselbe liegt halb in der Cornea selbst, halb berührt sie die Iris, ohne auf dieselbe überzugreifen. In eigenthümlichen Schollen, die sich bei der angewandten Färbung (Carbolfuchsin-Methylenblau) diffus blau färben, eingeschlossen, enthält sie eine grosse Menge deutlich gefärbter, meist fracturirter Tuberkelbacillen. Es scheint, dass diese schollenartigen Gebilde, da sie an einigen Stellen randständige, deutlich gefärbte

Zellkerne enthalten und eine entsprechende Grösse und Form besitzen, als Riesenzellen zu deuten sind, welche durch Nekrose ihrer Kerne grösstentheils verlustig gingen und dabei zugleich eine Homogenisirung ihres Protoplasma's erfuhren (Coagulationsnekrose). Das umgebende Gewebe ist von reichlichen Leukocyten durchsetzt. Während sich an dieser umschriebenen Stelle des Auges eine so auffallend grosse Menge von färbbaren Bacillen auffinden lässt, ist weder an sonstigen Stellen des geimpften Auges noch in den zugehörigen Lymphdrüsen, noch in den visceralen Organen und ebensowenig in der Lymphdrüse an der Impfstelle der Flanke auch nur eine Spur von Bacillen oder Riesenzellen nachzuweisen.

Man könnte nun diesem negativen Impfresultate gegenüber einwenden, das Impfmaterial sei wenig virulent oder gar wirkungslos gewesen. Dieser Einwurf wird aber durch das Verhalten der Controlthiere widerlegt.

Von den Controlthieren starb das Kaninchen $5^1/_2$ Monat nach der Infection. Die Impfstelle am Auge ist glatt vernarbt, die Hornhaut spiegelnd, in der oberen Hälfte aber, wegen eines dahinter liegenden käsigen Knotens undurchsichtig. Unter dem linken Kieferwinkel eine kleinbohnengrosse Drüse mit käsigen Einsprengungen, ebenso beschaffene Drüsen retrosternal, am Lungenhilus und im pleuralen Ueberzug des Zwerchfells. Lungen durchsetzt von sehr zahlreichen miliaren, theils gelblichen, theils grauweissen Tuberkeln. Der rechte untere Lungenlappen ist fast völlig gelblich infiltrirt (käsige Hepatisation). In der Leber und Milz keine makroskopischen Tuberkeln. Die Nieren sind vergrössert und enthalten sehr zahlreiche bis linsengrosse Tuberkel. Im Darm an verschiedenen Stellen grosse käsige Geschwüre und vielfach submucös sitzende gelbliche Knoten. Der untere Theil des Abdomen zeigt die Erscheinungen einer ziemlich ausgedehnten fibrinösen Peritonitis.

Das Meerschweinchen starb 2 Tage früher als das Kaninchen. Es fand sich an der rechten Unterbauchgegend ein kleines Geschwür der Haut, in der Subcutis diesem entsprechend, ein erbsengrosser käsiger Knoten. Die Leistendrüsen sind bohnengross geschwellt. Im Innern des Körpers fanden sich retrosternal derbe, theilweise verkäste, stark vergrösserte Lymphdrüsen, ebensolche um die Bronchien und im Mesenterium. Im Netz einige Knötchen. In Lungen und Bauchorganen keine deutlichen makroskopischen Tuberkel.

Diese Sectionsbefunde, namentlich die beim Kaninchen (beim Meerschweinchen ist ja überhaupt die subcutane Tuberkelimpfung häufig von einer nur wenig ausgebreiteten Tuberkulose gefolgt) beweisen, dass der verwendete Impfstoff, wenn er auch nicht gerade von sehr hoher Virulenz war, doch eine recht kräftige specifische Wirksamkeit besass und es kann daher der negative Erfolg beim Kalbe nicht allein dem Impfstoffe zur Last gelegt werden. Der Grund hierfür muss vielmehr auch in Eigenthümlichkeiten des Rindsorganismus gesucht werden, der Art, dass unsere, vom Menschen stammende

Tuberkelbacillen trotz ihrer Virulenz nicht in ihm zu keimen vermochten*. Führt dies nun aber nicht doch dazu, den Rindern einen besonderen „Rindstuberkel- oder Perlsuchtbacillus“ zuzugestehen? Ich glaube nicht. Wenn es unter keinen Umständen gelänge, den menschlichen Tuberkelbacillus im Rindsorganismus anzuzüchten, dann würde man diese Annahme nicht wohl von der Hand weisen können. Dass dies aber so sein werde, ist in hohem Grade unwahrscheinlich! Namentlich unser obiges positives Experiment, in welchem vom Rinde stammende Tuberkelbacillen beim Rinde nicht Perlsucht, sondern eine mit der acuten menschlichen Miliartuberkulose vollständig übereinstimmende Krankheit hervorriefen, lässt an eine Wesens- oder Artverschiedenheit der Rinder- und Menschenbacillen kaum mehr denken. Die Discrepanz betreffs der pathogenen Wirkung, welche nach unseren Experimenten zwischen den Menschenbacillen einerseits, den Rinderbacillen andererseits, wenn sie auf das Kalb übertragen werden, besteht, ist auch ohne die Annahme einer specifischen Verschiedenheit der beiden Bacillen zu erklären, wenn wir die Empfänglichkeitsdifferenzen, die notorisch unter den einzelnen Thierarten gegenüber ein und derselben Bacillusart, so auch gegenüber dem Tuberkelbacillus, bestehen, in Betracht ziehen. Unser Experiment mit Menschenbacillen an dem Kalbe A zeigt z. B. unverwerflich, dass ein Tuberkelbacillus von bestimmter Virulenzstufe für Meerschweinchen und Kaninchen tödtlich, für das Kalb dagegen ganz inoffensiv sein kann. Man darf hieraus schliessen, dass, ceteris paribus, der Rindsorganismus der Ansiedlung und dem fortschreitenden Wachsthum des Tuberkelbacillus einen erheblich grösseren Widerstand entgegensetzt, als der Kaninchen- und Meerschweinchenorganismus. Man darf hinzufügen: auch als der menschliche Organismus, denn der betreffende Bacillus stammte ja von einem Falle von menschlicher Tuberkulose und zwar von tödtlicher Tuberkulose. Den gleichen Schluss hatte schon früher Baumgarten aus der im allgemeinen grösseren Langsamkeit des Verlaufs der Perlsucht gegenüber dem der menschlichen Tuberkulose, aus dem anatomischen Verhalten der Perlknoten gegenüber demjenigen der menschlichen Miliartuberkel sowie vor allem aus dem Resultate seiner vergleichenden Impfversuche mit Perlsuchtbacillen an Kaninchen gezogen. Es liegt nun aber in der Natur der Sache und wird durch zahlreiche entsprechende Experimentalerfolge erwiesen, dass ein solcher aus einer geringeren Empfänglichkeit sich ergebender grösserer Widerstand einer Thierspecies gegenüber einem bestimmten Bacillus überwunden werden

*) Die Anwesenheit reichlicher Bacillen in der Impfnarbe des Auges kann nicht als Beweis einer, auch nur localisirten, Bacillen wucherung angesehen werden; es handelt sich hierbei wahrscheinlich nur um die ursprüngliche Menge der eingebrachten Impfbacillen, welche, in loco verharrend, durch die Narbenschrumpfung auf ein dichtes Häufchen zusammengezogen wurden. *Baumgarten.*

kann durch Steigerung der Virulenz des betreffenden Bacillus. Hiernach kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass, wenn wir unserem Kalbe A einen menschlichen Bacillus von höherer Virulenz, als er uns zu Gebote stand, beigebracht hätten, es tuberkulös geworden wäre. Ob das positive Resultat die Perlknotenform der Tuberkulose oder aber die Form der Miliartuberkulose angenommen haben würde, das wäre, den hier vertretenen Anschauungen gemäss, nur eine Frage des Virulenzgrades gewesen: je höher die Virulenz, um so wahrscheinlicher Miliartuberkulose, je weniger hoch, um so wahrscheinlicher Perlsucht. Wenn bei künftigen Experimenten diese Bedingungen berücksichtigt werden, dann wird es gewiss gelingen, mit menschlichen Tuberkelbacillen Perlknoten bei Rindern hervorzubringen. Sind wir nach alledem auch nicht so weit gekommen, den hinsichtlich der Frage nach der Identität des menschlichen Tuberkelbacillus und des Perlsuchtbacillus noch ausstehenden Nachweis zu erbringen, dass es gelingt, durch menschliche Tuberkelbacillen Perlsucht zu erzeugen, so ist doch jedenfalls durch das von mir ausgeführte gelungene Experiment der Erzeugung von typischer Miliartuberkulose beim Kalbe durch Uebertragung von Perlsuchtbacillen auf dasselbe ein weiteres wichtiges Glied in die Beweiskette für die Identität der beiden Krankheiten eingefügt worden.

Ich möchte schliesslich nicht zu bemerken unterlassen, dass der von den Gegnern der Identität zur Stütze ihrer Auffassung herangezogene „Bacillus der Hühnertuberkulose“ gegenwärtig durch die übereinstimmenden Resultate vieler Forscher (8) ebenfalls seiner vermeintlichen Bedeutung einer besondern Tuberkelbacillenspecies entkleidet und als eine durch die differenten Lebensbedingungen des Hühnerorganismus entstandene biologische Modification des menschlichen Tuberkelbacillus erkannt worden ist.

Möge es mir gestattet sein, auch an dieser Stelle meinem verehrten früheren Chef und Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. Baumgarten für die Anregung zu dieser Arbeit und die mir im reichsten Maasse zutheil gewordene Unterstützung bei der Abfassung derselben, meinen innigsten Dank niederzulegen.

Ueber die Wirkung todter Tuberkelbacillen.

Von

Dr. med. Ernst Kelber

aus Tübingen.

Ueber die Wirkung todter Tuberkelbacillen auf den thierischen Organismus herrschen heutzutage die verschiedensten Ansichten: Während die Einen davon überzeugt sind, dass dem abgestorbenen Bacillus ähnliche Eigenschaften zukommen, wie dem lebenden, dass das Bacterienproteïn an sich Granulationsbildungen mit typischen Riesenzellen, allerdings ohne centrale Verkäsung, aber immerhin wahre Tuberkelknötchen hervorzurufen im Stande sei, lassen die Anderen den todten Tuberkelbacillus nur als einfachen Fremdkörper wirken, der, wie todte Fremdkörper anderer Art, die Gewebszellen zur Proliferation reizt, und dadurch eine „Knötchenkrankheit" erzeugt, wie eine solche auch nach Einverleibung von carbolisirten Seidenfäden, Haaren etc. zur Beobachtung kommt. Diese letztere Ansicht, die vorzüglich Baumgarten vertritt, fasst also die entstandenen Knötchen und Riesenzellen nicht als specifische Producte der todten Bacillen auf, sondern als indifferente Reizeffecte, als gewöhnliche „Fremdkörper-Proliferationsknötchen". Wieder andere Forscher wollen sogar verkäste Tuberkel durch die Einwirkung abgestorbener Bacillen entstehen gesehen haben; doch ist diese Ansicht vielfach bestritten.

Man sieht, wie verschieden und zum Theil widersprechend die Auffassungen über das Thema lauten und wie sehr die interessante und bis zu einem gewissen Grad auch practisch wichtige Frage eine nochmalige genaue Untersuchung erheischt.

Im Folgenden sollen nun chronologisch die Arbeiten, die über unseren Gegenstand bisher publicirt wurden, recapitulirt werden. Ich gehe bei dieser Gelegenheit möglichst kurz auf die Art und Weise, wie die Experimente angestellt wurden, ein und führe namentlich deren Resultate in pathologisch-anatomischer und besonders histologischer Beziehung an.

Maffucci (1) war der erste, der über die Frage Mittheilungen machte. In seiner Arbeit hat er gezeigt, dass, wenn (1 Jahr) alte bezw. durch Hitze sterilisirte jüngere Culturen von Tuberkelbacillen Meerschweinchen eingespritzt wurden, eine tödtliche Cachexie derselben resultirt: Blutserumculturen wurden mehrere Tage hindurch 1-2 Stunden lang auf 70° C. erhitzt und dann den Thieren subcutan injicirt, die letzteren gingen nach

14 Tagen bis 6 Monaten, je nach der Menge der angewandten Dosis, unter fortwährendem Gewichtsverlust an Marasmus zu Grunde. Die einzelnen Organe zeigten charakteristische anatomische Veränderungen: Die Impfstelle reagirte „gewöhnlich mit einem plastischen Product bis zur Bildung eines Abscesses". Sämmtliche Organe waren atrophisch, Nieren und Lungen meist hyperämisch, öfters fanden sich in der Milzpulpa hämatogene Pigmentirungen. In Culturen aus dem Blut und den Organen der Thiere waren weder Tuberkelbacillen, noch sonstige Bacterien vorhanden, nur an der Injectionsstelle traf man 15-30 Tage nach der Impfung „stark granulöse" Bacillen an, von denen einzelne in Leukocyten eingeschlossen waren. Nach 2 Monaten hielt es schwer, noch Bacillen an der Impfstelle zu finden, dagegen war öfters eine abscessartige Höhle vorhanden, die manchmal vor dem Tod des Thieres heilte. Maffucci zieht aus seinen Beobachtungen den Schluss, dass der Organismus der Meerschweinchen die in der Injectionsflüssigkeit vorhandenen sterilen (bezw.) alten Bacillen in kurzer Zeit völlig zerstöre und dass durch diese Zerstörung des Bacillenleibes ein in ihm enthaltenes Gift frei werde, welches das Thier an Marasmus zu Grunde gehen lässt. Also keine Wirkung des abgestorbenen Bacillus selbst, sondern nur eine solche seiner frei gewordenen chemischen Producte (von Maffucci „Toxine" genannt).

Kostjurine und Kransky (2) wollen ähnliche Resultate wie Maffucci erzielt haben.

Koch (3) erwähnt die Thatsache, dass nach subcutaner Injection abgetödteter Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen eine aseptische Eiterung an Ort und Stelle der Inoculation auftritt; und zwar kommt diese Eiterung stets zu Stande, mögen die Culturen durch niedrige Temperaturen von längerer Dauer, oder durch Siedehitze, oder durch gewisse Chemikalien zum Absterben gebracht worden sein. Nur in folgendem Punkt stimmen die Beobachtungen Koch's nicht mit denen Maffucci's überein, indem der Erstere ausdrücklich darauf hinweist, dass „die Tuberkelbacillen nicht etwa resorbirt werden oder in anderer Weise verschwinden, sondern unverändert lange Zeit liegen bleiben und kleinere oder grössere Eiterheerde erzeugen", während Maffucci, wie oben erwähnt, die Bacillen an der Impfstelle in relativ kurzer Zeit nicht mehr vorzufinden vermag.

Nach Koch wirken also die abgestorbenen Bacillen durch ihre Anwesenheit noch länger als Eitererzeuger und Reizkörper weiter.

Prudden und Hodenpyl (4) beschäftigten sich eingehender mit unserer Frage und konnten nach einer Reihe von Versuchen, die insofern von denen Maffucci's und Koch's abwichen, als Prudden und Hodenpyl mit Kaninchen und nicht mit Meerschweinchen experimentirten, darthun, dass der während $1^1/_2$-4 Stunden vermittelst strömenden Dampfes getödtete und mittelst Filtrirens seiner Stoffwechselproducte beraubte Tuberkelbacillus,

subcutan injicirt, kleine bacillenhaltige Abscesse hervorrief. Die Bacillen waren mit den gewöhnlichen Methoden leicht färbbar, aber todt, da Meerschweinchen, mit dem Abscesseiter geimpft, nicht reagirten. Auf die angegebene Weise behandelte Tuberkelbacillenculturen, intraperitoneal und intrapleural injicirt, hatten in der Hälfte der Fälle Knötchen aus Eiterzellen mit Detritus bestehend und Bacillen enthaltend zur Folge; die Randzone dieser Knötchen zeigte sich aus Bindegewebe und Riesenzellen zusammengesetzt, nirgends waren verkäste Partien bemerkbar.

Eine dritte Serie von Versuchen (die sterilen Culturen wurden intravenös injicirt) ergab interessante Resultate: Die progressiv abmagernden Thiere (5 gingen sogar in der 3. Woche an Marasmus zu Grunde) wurden in verschiedenen Zeitabständen getödtet, und da fand man bei den am frühesten getödteten Kaninchen zahlreiche Bacillen in den Capillaren, bei den später getödteten in verschiedenen Organen (Milz, Leber und namentlich in den Lungen) zahlreiche kleine Knötchen, bestehend aus Epitheloid- und Riesenzellen, Leukocyten und Tuberkelbacillen; die Zahl der letzteren wurde umso geringer, je länger man die Thiere am Leben liess. Niemals waren Verkäsungen auch in diesen Knötchen anzutreffen.

Die eben beschriebenen Knötchen sah Prudden auch bei intratrachealer Injection todter Tuberkelbacillen bei Kaninchen in deren Lunge auftreten.

Prudden und Hodenpyl folgern aus ihren Untersuchungen, dass der todte Tuberkelbacillus ähnliche Läsionen hervorruft wie der lebende, nur fehlt die Verkäsung der entstandenen Tuberkel; diese werde wahrscheinlich durch die Stoffwechselproducte der lebenden Tuberkelbacillen zu Stande gebracht.

Straus und Gamalaia (5) haben, gestützt auf eine Anzahl von Versuchen, die analog denen von Prudden und Hodenpyl ausgeführt wurden, im Grossen und Ganzen dieselben Resultate erhalten, wie die genannten Forscher, aber mit dem Unterschied, dass sie in einem Theil der entstandenen Knötchen verkäsende Partien auftreten sahen, wonach sie zu folgenden Ergebnissen gelangen:

1) vermag der todte Tuberkelbacillus dem thierischen Organismus einverleibt daselbst sehr lange sein Aussehen nnd seine specifische Färbbarkeit beizubehalten.

2) erhält er in sich einen grossen Theil der pathologischen Wirkung des lebenden Bacillus und ruft namentlich Tuberkel, Verkäsung, progressive Abmagerung des betreffenden Thieres, Kachexie und Tod hervor,

3) ist er ebenso wie der lebende der Träger des tuberkulösen Giftes.

Aus diesen Sätzen erhellt, dass Straus und Gamalaia den todten Tuberkelbacillus, der nach ihrer Ansicht auch verkäsende Tuberkel, das Charakteristicum der echten Tuberkulose zu erzeugen im Stande ist, in seiner Wirkung dem lebenden nahezu vollständig gleichstellen.

Vismann (6) stellte sich die Aufgabe, die angeführte Arbeit von Prudden und Hodenpyl nachzuprüfen und stimmt in seinen Resultaten mit denen der genannten Experimentatoren überein, auch insofern, als er, im Widerspruch mit Straus und Gamalaia, in Leber und Lungen zwar Knötchen mit vereinzelten Riesenzellen entstehen sah, niemals aber verkäste Knötchen. Die Ursache der Knötchenbildung verlegt Vismann in das durch Zerfall des bacillären Körpers freiwerdende Bacterienproteïn.

Fokker (7) prüfte die Experimente von Straus und Gamalaia nach und fand bei der Obduction eines Kaninchens, das intravenös mit 1 ccm einer wässerigen Emulsion von einer auf Agar cultivirten, sehr virulenten, auf 125 ° C. $^3/_4$ Stunden erwärmten Cultur von Tuberkelbacillen injicirt worden war, nach 1 Monat in der Milz ca. 40 Granulationen, die zum Theil Tuberkelbacillen enthielten. In den Lungen und der Leber waren einige Knötchen ohne Bacillen anzutreffen. Bei einem Meerschweinchen, das intraperitoneal mit 1 ccm derselben Emulsion injicirt worden war, fanden sich keine Organveränderungen, nur im Netz einige tuberkelbacillenhaltige Knötchen. Wurde eine grössere Menge der beschriebenen Emulsion einem Kaninchen injicirt, so erfolgte Gewichtsabnahme des Thieres und in den Lungen traten zahlreiche Knötchenbildungen auf, die Riesenzellen und Tuberkelbacillen enthielten; ob Verkäsung zu beobachten war, ist in der Arbeit nicht ausgesprochen.

Grancher und Ledoux-Lebard (8) stellten Vergleiche an hinsichtlich des Verhaltens gegen erhöhte Temperaturen zwischen den Bacillen menschlicher und Geflügel-Tuberkulose. Aus ihren Untersuchungen ergiebt sich, dass die Bacillen der Geflügeltuberkulose bei 60—70 ° C. ihre Entwicklungsfähigkeit sehr schnell, ihre Virulenz in 15 Minuten einbüssten. Menschliche Tuberkelbacillen wurden in Wasser bei 60 ° C. abgeschwächt in 1 Minute, bei 70 ° C. getödtet. Trockene menschliche Tuberkelbacillen behielten dagegen eine abgeschwächte Virulenz trotz stundenlanger Erhitzung bei.

Diese letzteren Ergebnisse sind für unsere Frage insofern wichtig, als bei unseren Experimenten als Grundbedingung das Factum festzustehen hat, dass die Bacillen, mit denen wir operiren, auch wirklich todt sind, d. h. keinerlei Virulenz mehr in sich führen. Die von Grancher und Ledoux-Lebard ermittelten Daten wurden daher mitbenützt bei der Ausführung des Abtödtens der Bacillen in meinen Versuchen, ja, es wurden, wie später angeführt werden wird, um ganz sicher zu sein, noch höhere Temperaturen bezw. längere Dauer des Sterilisirens der Culturen angewandt, als Gr. und L. es gethan hatten.

Maffucci (9) hat neuerdings nach subcutaner Injection von durch Wärme sterilisirten Culturen des Säugethiertuberkelbacillus den Tod der Thiere an Marasmus nach 10—30 Tagen als constantes Resultat erhalten.

Die inneren Organe der Thiere wiesen entzündliche, hyperämische und hämorrhagische Veränderungen auf. Genauere histologische Ergebnisse sind nicht mitgetheilt.*)

Eigene Versuche.

Auf Anregung von Prof. Baumgarten unterzog ich mich der Aufgabe, experimentell zu untersuchen, welche Resultate durch die Einverleibung todter Tuberkelbacillen in den thierischen Organismus sich erzielen lassen und besonders welche Stellung die Veränderungen in den Organen histologisch einnehmen, ob die von den genannten Experimentatoren beschriebenen Knötchen wirkliche Tuberkel sind, d. h. Neubildungen im histologischen Gewande des verkäsenden Riesenzelltuberkels, deren Bildung die als „Tuberkulose" bezeichnete Krankheit bedingt oder ob sie nur locale Reizeffecte darstellen, veranlasst durch den Reiz seitens der als „Fremdkörper" wirkenden todten Tuberkelbacillenleiber.

Um bei meinen Untersuchungen stets die Veränderungen, die innerhalb einer bestimmten Zeit durch todte Bacillen hervorgerufen werden, vergleichen zu können mit denjenigen, die der lebende Bacillus während derselben Zeit erzeugt, injicirte ich zunächst am 5. Juli 1894 dreien Kaninchen (A_1, B_1, C_1) je $1^1/_2$ Pravaz'sche Spritzen einer Emulsion lebender virulenter Bacillen in die Vena jugularis. Sodann wird die Emulsion auf 100 ° C. $^1/_4$ Stunde lang erhitzt. Am 6. Juli wird dieselbe Emulsion, die sich in einem sterilen Reagensröhrchen befindet, 3 Stunden lang auf 100 ° C. erhitzt. Deckglaspräparate von der Emulsion zeigen leicht und schön sich färbende Bacillen, deren Form vollständig erhalten ist. Dreien Kaninchen (A_2, B_2, C_2) werden nun je 2 Spritzen der doppelt gekochten Emulsion in die Vena jugularis injicirt.

Am 10. Juli werden wiederum 3 Kaninchen (D, E, F) mit 2 Spritzen der Emulsion, die zuvor wieder eine Stunde 100 ° C. ausgesetzt war, in die Vena jugularis injicirt, ebenso am 11. Juli die Kaninchen G, H, I, nachdem die Emulsion noch einmal eine Stunde lang auf 100 ° C. erhitzt worden war. Die in der Emulsion suspendirten Bacillen bieten wie auch die Tags zuvor untersuchten ein typisches Bild.

Zur besseren Uebersicht gebe ich im Folgenden eine tabellarische Zusammenstellung der Resultate, die sich ergeben haben und erwähne an

*) Nach Abschluss der Arbeit des Herrn Dr. Kelber ist noch eine einschlägige Mittheilung von Masur (Zur Kenntniss von der Wirkung todter Tuberkelbacillen. Mit einem Nachtrag von Kockel [Ziegler's Beiträge Bd. XVI, 1894, p. 256]) erschienen, welcher, im Wesentlichen mit den Resultaten Prudden's übereinstimmend, gegen Straus und Gamalaia ausser dem Moment des Nichteintretens der Knötchen in die käsige Nekrobiose noch besonders den Umstand hervorhebt, dass in seinen Versuchen die Thiere niemals spontan an der experimentellen Knötchenkrankheit gestorben seien. *Baumgarten.*

Tabelle über die Wirkung todter und lebender Tuberkelbacillen.

Name des Thieres	injicirt mit	gestorben am	getödtet am	Lebensdauer nach der Injection	Makroskopische Veränderungen an den Lungen	Mikroskopische Veränderungen in den Lungen	Uebrige Organe	Besondere Bemerkungen
B 2	todten Bac.	10. VII.	—	4 Tage	Kleine circumscripte Hyperämieen	Stellenweise geringe zellige Infiltration. Sehr zahlreiche Tuberkelbacillen, oft zu Klumpen geballt in Capillaren liegend oder da und dort in abgestossenen Bronchialepithelien. Nirgends tuberkelähnliche Bildungen oder Riesenzellen.	ohne Besonderheiten	Im Knochenmark finden sich keine Bacillen
A 2	todten Bac.	11. VII.	—	5 „	Kleinere und grössere circumscripte Hyperämien namentlich in den hinteren unteren Theilen	wie bei Kaninchen B 2	normal	Keine Abmagerung
A 1	lebd. Bac.	17. VII.	—	12 „	Auf Oberfläche und Durchschnitt miliare Ausbreitung kleinster weiss-grauer Knötchen	Zahlreiche typische Epithelioidzelltuberkel, ohne Verkäsung und ohne Riesenzellen; massenhafte Tuberkelbacillen innerhalb der Tuberkel und der Gefässe	normal	Das Kaninchen ist deutlich abgemagert
B 1	„	17. VII.	—	12 „	wie bei Kaninchen A 1	wie bei Kaninchen A 1	normal	Das Kaninchen ist deutlich abgemagert
D	todten Bac.	—	17. VII.	8 „	Auf Oberfläche und Durchschnitt der sehr anämischen Lungen kleinste weiss-graue Knötchen	Anhäufungen von Epithelioidzellen und Leukocyten, ohne Verkäsung, ohne Riesenzellbildung. Zahlreiche typische Bacillen in Capillaren, Lungen-Gewebe und Bronchialepithelien	ohne Anomalien	Etwas Abmagerung des Thieres vorhanden
E	„	—	20. VII.	10 „	Dasselbe Bild wie bei Kaninchen D, nur sind die Knötchen in geringerer Zahl vorhanden und die Lungen weniger anämisch	Interstitielle Wucherung des Lungengewebes vorherrschend. Geringere Anzahl Epithelioidzellhaufen. Bacillen reichlich wie bei Kaninchen D. Keine Verkäsung, keine Riesenzellen	normal	Keine Abmagerung
I	„	—	23. VII.	12 „	Die Lungen sind durchsetzt von kleinsten weiss-grauen Knötchen	Anhäufungen von Epithelioidzellen und Leukocyten. Nirgends Verkäsung oder Riesenzellen. Tuberkelbacillen in reichlicher Zahl, zum geringeren Theil körnig zerfallen, innerhalb der Zellhaufen.	ohne Besonderheiten	Geringe Abmagerung.

Name des Thieres	injicirt mit	gestorben am	getödtet am	Lebensdauer nach der Injection	Makroskopische Veränderungen an den Lungen	Mikroskopische Veränderungen in den Lungen	Uebrige Organe	Besondere Bemerkungen
H	todten Bac.	—	24. VII.	13 Tage	Sehr grosse Anzahl von weissgrauen Knötchen, die grösser sind als bei Kaninchen I	Sehr zahlreiche Epithelioidzellen- und Leukocytenanhäufungen mit vereinzelten Riesenzellen, aber ohne Verkäsung. Zahlreiche typische Tuberkelbacillen in den Zellanhäufungen und verstreut im Gewebe und in den Gefässen	ohne Anomalien	Das deutlich abgemagerte Thier hat am Hals in der Gegend der Incisionswunde einen Abscess, der sich als secundäre Infection erweist. Mit dem Lungensaft wird ein Meerschweinchen intraperitoneal geimpft
C 1	lebd. Bac.	25. VII.	—	20 „	Die Lungen sind vollständig durchsetzt mit bis hirsekorngrossen Knötchen von gelblich-weisser Farbe. Die Lungen sinken in 96% Alkohol gebracht sofort zu Boden	Unmasse typischer Epithelioidzelltuberkel mit vielen Riesenzellen und centraler beginnender oder ausgeprägter Verkäsung. Grosse Zahl Bacillen innerhalb der Tuberkel.	normal	Hochgradige Abmagerung d. Thieres
C 2	todten Bac.	—	26. VII.	20 „	Zahlreiche weiss-graue Knötchen in den lufthaltigen Lungen	Haufen von Epithelioidzellen und Leukocyten; vereinzelte Riesenxellen, nirgends Verkäsung oder Nekrobiose. Zahlreiche Bacillen innerhalb der Zellanhäufungen	normal	geringe Abmagerung
F	„	—	7. VIII.	28 „	Lungen im Ganzen lufthaltig. Grosse Anzahl weisslich-grauer Knötchen	Epithelioidzellhaufen mit sehr wenig Bacillen. Leukocytenanhäufungen. Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes. Keine Verkäsung, wenig Riesenzellen. Zahlreiche Anhäufungen von Hämosiderin, meist innerhalb der Zellhaufen liegend	normal nirgends Knötchen	keine Abmagerung. Mit dem Lungensaft wird ein Meerschweinchen intraperitoneal geimpft
G	„	—	20. VIII.	40 „	Lungenoberfläche und Durchschnitt zeigen zahlreiche weissgraue Knötchen bis Hirsekorngrösse	Anhäufungen von Epithelioidzellen und Leukocyten, wenig Riesenzellen. Nirgends Verkäsung. In sehr grossen Epithelioidzellhaufen einige Conglomerate gut sich färbender Tuberkelbacillen	normal namentlich keine Knötchen	keine Abmagerung. Mit dem Lungensaft wird ein Meerschweinchen intraperitoneal geimpft.

dieser Stelle, um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden, dass sämmtliche aus den Präparaten angefertigten Schnitte nach zuvoriger Celloidinbehandlung sowohl mit Pikrocarmin, um etwaige Verkäsungen deutlich zu machen, als auch mit Carbolfuchsin und Methylenblau gefärbt wurden, um die Bacillen und ihr Lageverhältniss zum Gewebe zu demonstriren.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, decken sich die Resultate, die sich aus meinen Untersuchungen ergeben haben nicht in allen Theilen mit denen, welche die oben erwähnten Autoren gewonnen haben.

Allerdings habe auch ich bei sämmtlichen Versuchsthieren nach intravenöser Injection zweier Pravaz'scher Spritzen todter* Tuberkelbacillen Knötchenbildungen zu Stande kommen sehen, die am 8. Tage nach der Injection schon deutlich makroskopisch entwickelt sind und makroskopisch sowohl als auch mikroskopisch jungen, durch lebende Bacillen hervorgerufenen Tuberkeln ähnlich sind; doch fehlte auch im weiteren Verlaufe die für echte Tuberkel charakteristische scharfe Abgrenzung nach aussen und niemals trat während 40 Tagen Verkäsung innerhalb derselben ein: stets waren die Kerne der epithelioiden Zellen und Leukocyten, aus denen sich die Knötchen zusammensetzten, leicht färbbar.

Riesenzellen zeigten sich erst in späterer Zeit vereinzelt in den Zellheerden. Sonach bieten die Lungenpräparate der mit todten Bacillen injicirten Thiere, verglichen mit denen der gleichzeitig mit lebenden Bacillen eingespritzten Kaninchen ein völlig verschiedenes Bild dar: während hier lauter typische Epithelioidzellentuberkel mit reichlichen Riesenzellen und ausgesprochener, vom Centrum aus fortschreitender Verkäsung sichtbar sind, zeigen sich dort nur wenig scharf begrenzte Anhäufungen von epithelioiden und leukocytären Elementen, selten von Riesenzellen begleitet, ohne jede Spur nekrobiotischer Processe.

Was die todten Bacillen selbst anbelangt, so waren sie in allen meinen Präparaten stets aufzufinden in typischer Gestalt, selten zerfallen, leicht färbbar, in den verschiedensten Theilen der Lunge liegend: bei den am frühesten gestorbenen bezw. getödteten Thieren meist in Klumpen beisammen innerhalb der Capillarröhren, so dass ich vermuthe, dass diese so frühe zu Grunde gegangenen Thiere an bacillärer Embolie gestorben sind; später waren die Bacillen in allen Gewebstheilen anzutreffen, besonders reichlich

*) „todt" darf ich die injicirten Bacillen aus folgenden Gründen nennen:
1) wurden sie mit Berücksichtigung der Ergebnisse der Arbeit von Grancher et Ledoux-Lebard (s. o.) mehrere Stunden auf 100 ° C. erhitzt,
2) ergaben Anlegungen von Culturen der erhitzten Emulsion auf Zucker-Agar negative Resultate,
3) reagirten die mit den Lungenknötchen der Kaninchen F, G, H intraperitoneal geimpften Meerschweinchen in keiner Weise.

innerhalb der neugebildeten tuberkelähnlichen Zellheerde, an Zahl mit der nach der Injection verstrichenen Zeit entschieden abnehmend.

Als Abweichungen von den Ergebnissen der früheren Autoren sind folgende Punkte zu erwähnen: Ich habe niemals in anderen Organen als den Lungen irgendwelche Knötchenbildungen finden können und ebensowenig konnte ich mich von einem constant auftretenden, zum Tode führenden Marasmus der Versuchsthiere überzeugen, welche Erscheinung namentlich von Maffucci so sehr in den Vordergrund gestellt wird. Es wäre nicht undenkbar, dass der Marasmus nicht durch die Tuberkelbacillenleiber an sich resp. durch bei deren Zerfall freiwerdende Toxine (Bacterienproteïne) hervorgerufen wurde, sondern dadurch, dass bei der intravenösen Injection der Culturen mit den Bacillen zugleich schädliche Stoffwechselproducte derselben in jeweilen grösserer Menge in den thierischen Organismus gelangten. Der Marasmus wäre dann nur eine Nebenerscheinung der Folgen der Bacilleninjection.

Nach den von mir angestellten Untersuchungen glaube ich ermittelt zu haben, dass abgetödtete Tuberkelbacillen intravenös in den Kaninchenorganismus gebracht, in den Lungen der Thiere längere Zeit in typischer Gestalt und Färbbarkeit zu verweilen vermögen, ohne resorbirt zu werden, je länger die Thiere am Leben bleiben, an Zahl abnehmen, niemals eine wirkliche Tuberkulose, sondern eine Knötchenkrankheit indifferenter Natur erzeugen, wie eine solche auch durch verschiedene andere organische Fremdkörper erzeugt werden kann. Keineswegs muss stets ein tödtlicher Marasmus der Versuchsthiere eine Folge der Einverleibung todter Bacillen sein.

Wenn Straus und Gamalaia vermeintliche todte Bacillen injicirt haben und hierdurch verkäste Tuberkel erhalten haben wollen, so war entweder die Hitze nicht intensiv genug zur völligen Abtödtung der Bacillen, oder die letzteren nicht lange genug der Hitze ausgesetzt, in beiden Fällen also die Bacillen noch virulent; oder es war, was allerdings weniger wahrscheinlich ist, bei den Kaninchen eine spontane Tuberkulose vorhanden, welche die verkästen Knötchen hervorgebracht hat.

Uebrigens hat ausser Straus und Gamalaia kein anderer unter den Autoren, welche sich mit Untersuchungen über die Wirkung der todten Tuberkelbacillen beschäftigt haben, angegeben, das Auftreten von verkäsenden Zellknötchen bei den betreffenden Experimenten beobachtet zu haben. Rechne ich hierzu meine mit besonderer Aufmerksamkeit gerade auch auf diesen Punkt gerichtete Untersuchung, so dürfte es sicher stehen, dass die todten Tuberkelbacillen keine specifische Wirkung haben, sondern nur einfach entzündliche Processe auszulösen befähigt sind.

Zusatz des Herausgebers.

Es ist gegen die am Schlusse obiger Arbeit ausgesprochene Auffassung eingewendet worden, dass andere abgetödtete Bacterien, z. B. Bacillus diphtheriae, Bacterium coli commune, Staphylokokken etc. keine Knötchenbildung hervorrufen (Prudden und Hodenpyl). Dies beweist aber nichts für eine Specificität der Wirkung der todten Tuberkelbacillen, sondern beweist nur, dass die benutzten anderweitigen todten Bacterien — wahrscheinlich vornehmlich desshalb, weil sie sehr schnell in den lebenden Geweben aufgelöst werden —, nicht die nöthige „Reizkraft" auf die Gewebe ausüben, um letztere zur Production solcher Knötchen anzuregen. Es bilden sich ja, wie ich ausführlich an anderer Stelle (Histogenese des tuberkulösen Processes, Berlin 1855, Hirschwald) erörtert habe, auch durchaus nicht um alle nichtbacteriellen Fremdkörper tuberkelähnliche Zellknötchen; zuvörderst nicht um alle anorganischen Fremdkörper, aber auch keineswegs, um alle organischen und organisirten (nichtbacteriellen) Fremdkörper. Haupterforderniss für die Bildung tuberkelähnlicher (speciell riesenzellhaltiger) Zellknötchen um Fremdkörper scheint zu sein, dass letztere nur langsam oder gar nicht resorbirt werden; es ist dies aber nicht die einzige wesentlich in Betracht kommende Bedingung, da sonst auch um anorganische, in den Geweben völlig unlösliche, Fremdkörper Riesenzellknötchen auftreten müssten, was, wie gesagt, nicht der Fall ist. Es spielen zweifellos chemische Einflüsse mit, was sich besonders auffällig dadurch zeigt, dass dieselben Fremdkörper nicht unter allen Umständen die in Rede stehende Wirkung auslösen. So bilden sich z. B., wie ich gezeigt habe, um Seidenfäden in der Regel keine Riesenzellen resp. „Riesenzelltuberkel", wohl aber fast regelmässig dann, wenn man die Seidenfäden carbolisirt. Um Thier- oder Pflanzenhäärchen entstehen dagegen ohne weiteres Riesenzellen oder Riesenzellknötchen. Die todten Tuberkelbacillen erfüllen nun offenbar die zur Hervorrufung tuberkelähnlicher Zellheerde nöthigen Erfordernisse: sie werden erstens, wie die Beobachtung lehrt, nur sehr langsam resorbirt und zweitens üben sie, wie man annehmen muss, auf die Gewebe eine bestimmte chemische Reizwirkung aus. Dass diese chemische Reizwirkung durch ein „specifisches Bacterienproteïn" vermittelt werde, wie manche Forscher glauben, wird man nicht annehmen dürfen. Ein „Proteïn" mag es ja sein, welches die Wirkung hervorruft, aber sicher kein specifisches, kein den Leibern der Tuberkelbacillen allein zukömmliches, da z. B. Insectenhäärchen ganz die gleiche Wirkung auslösen. Es werden sich daher wohl sicher auch unter den Bacterien noch manche andere finden, deren todte Körper solche tuberkelähnliche Zellheerde in's Leben zu rufen befähigt sind. Weiss man doch, dass im lebenden Zustande ausser den Tuberkelbacillen auch noch andere Bacterien dies Struc-

turgebilde des „Riesenzelltuberkels“ hervorrufen können, ich erinnere hier nur an die experimentellen Rotzknötchen, an die Knötchen der „Pseudotuberkulose“; und so würden u. a. wahrscheinlich auch die todten Rotz- und Pseudotuberkel-Bacillen eben solche Knötchen erzeugen können wie die todten Tuberkelbacillen, obwohl diese beiden letztgenannten Bacillenarten doch gewiss von den Tuberkelbacillen „specifisch“ verschieden sind.

Wenn also auch nicht geleugnet werden soll, dass ein Theil der histopathogenen Wirkungen, welche wir von den lebenden Tuberkelbacillen ausgeübt sehen, auch von den todten Tuberkelbacillen ausgeübt werden kann, so hat doch diese Theilwirkung nichts für die Tuberkulose Charakteristisches; sie macht keine Tuberkulose, sondern ist, wie Dr. Kelber sehr richtig ausgesprochen, ein indifferenter Reizeffect, wie er auch von vielen anderen nichtbelebten Fremdkörpern hervorgerufen wird. Das durch lebende Tuberkelbacillen hervorgerufene Knötchen, den Riesenzelltuberkel mit Verkäsung, vermag aber kein nichtbelebter Fremdkörper, auch nicht der todte Tuberkelbacillus zu erzeugen. Diesen Satz (bezüglich der todten Tuberkelbacillen) gegenüber widersprechenden Behauptungen einwandsfrei erhärtet zu haben, ist das Verdienst der Kelber'schen Arbeit.

Die Resultate der Experimente mit todten Tuberkelbacillen können vorläufig also nicht die Tragweite beanspruchen, welche man ihnen von einigen Seiten zugesprochen hat. Man glaubte, es sei dadurch gelungen, die tuberkelerzeugende Wirksamkeit von den lebenden Tuberkelbacillen zu trennen, in analoger Weise wie es neuerdings in der That Eduard Buchner gelungen zu sein scheint, die Gährkraft der Hefe von der Substanz der lebenden Hefezelle zu trennen und als „Zymase“ zu isoliren. Ein entsprechender Effect ist durch die Versuche mit todten Tuberkelbacillen bis jetzt nicht erreicht worden; weder die aus den Tuberkelbacillen ausgepressten chemischen Stoffe (die „Tuberkuline“), noch die Gesammtsubstanz der (todten) Tuberkelbacillenleiber vermögen Tuberkulose hervorzubringen.

Literatur.

1) Centralblatt für allg. Pathologie 1890, 15. Dez.
2) Archives de médecine expér. t. III, 1892, p. 296.
3) Fortsetzung der Mittheilung über ein Heilmittel gegen Tuberkulose (Deutsche med. Wochenschr. 1891, 15. Jan.).
4) Studies of the action of dead Bacteria in the living body, und: A study of experimental pneumonitis in the rabbit induced by the intratracheal injection of dead tuberclebacilli (New York med. Journal, June 6 and 20, Dec. 5).
5) Contribution à l'étude du poison tuberculeux (Archives de médecine expér. i. IV, 1892, no. 6) und: De la virulence des bacilles tuberculeux morts, (Études expér. et cliniques sur la tuberculose t. III, 1892).
6) Wirkung todter Tuberkelbacillen und des Tuberkulins auf den thierischen Organismus (Virchow's Archiv Bd. 129, 1892, p. 1631).
7) De werking van doode tuberkelbacillen (Nederlandisch Tydschrift voor Geneeskunde 1892).
8) Tuberculose aviaire (Archives de médecine expér. t. IV, 1892, p. 1).
9) Sull' azione dei proditti del bacillo della tuberculosi. Roma 1892.

Experimentelle Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns bei Tauben.

Von

Dr. med. Franz Grunert

aus Memel (Ost-Preussen).

Mit 3 Abbildungen auf Tafel IX.

Unter Regeneration versteht man den Wiederersatz verloren gegangener Körpertheile resp. den Wiederersatz von Gewebsverlusten durch ein dem ursprünglich vorhandenen gleichartiges Gewebe.

Je tiefer wir in das Thierreich hinabsteigen, um so grösser und vollkommener wird diese regenerirende Fähigkeit der Natur, ja wir sehen schliesslich aus jedem abgeschnittenen Stücke der Hydra, eines kleinen Süsswasserpolypen, ein ganzes, vollkommenes Wesen hervorwachsen. — Bei Schnecken regeneriren sich unter bestimmten Verhältnissen Theile des Kopfes sammt Fühlern und Augen, wenn nämlich der sogenannte Schlundring erhalten blieb. — Bekannt ist, dass bei Spinnen und Krebsen Extremitäten und Fühler wieder wachsen. In überraschend kurzer Zeit bilden sich bei Fischen die zerstörten Flossen wieder; kurzum, in den niederen Klassen des Thierreichs scheint es für die Natur kaum eine Grenze ihrer regeneratorischen Wirksamkeit zu geben.

Doch je weiter die Naturkraft die Grenzen nach unten gedehnt hat, um so enger sind sie ihr nach oben gezogen; denn je höher entwickelt der thierische Organismus ist, um so unvollkommener und schwieriger wird die Regeneration, und plötzlich sehen wir die Natur fast still stehen vor dem feinsten und wichtigsten Gewebssystem des thierischen Organismus — dem Centralnervensystem.

Zahlreich sind die Versuche, die zur Ergründung dieses bis in die Neuzeit hinein noch so dunklen Gebietes gemacht wurden, und spärlich, sehr spärlich waren die positiven Resultate, die gewonnen wurden, und selbst heute ist noch keine Einigung erzielt in der Frage, ob es eine wirkliche Regeneration — im Sinne der obigen Definition — im Gebiete des Centralnervensystems gäbe, oder nicht.

Wer einen Gesammtüberblick über all' die Versuche und Untersuchungen, die im Laufe der Zeit auf diesem Gebiete gemacht sind, haben will, den verweisen wir auf das zusammenfassende Referat von Stroebe (34): „Die allgemeine Histologie der degenerativen und regenerativen Processe

im centralen und peripheren Nervensystem nach den neuesten Forschungen." Uns kommt es hier nur darauf an, ganz kurz die Hauptergebnisse der bisherigen einschlägigen Experimente zusammenzustellen.

Ziemlich genau stimmen die Untersuchungen über Regeneration im Gebiete des Centralnervensystems bei Kaltblütern überein. So fanden Müller (2) und Caporaso (3) bei Tritonen, Masius und Vanlair (4) bei Fröschen eine vollständige Regenerationsfähigkeit des Rückenmarks, nach Art der ersten embryonalen Entwicklung.

Ganz anders und geradezu sich widersprechend sind dagegen die Resultate der Experimente und Ansichten der Autoren über eine Regeneration des Rückenmarks bei Warmblütern.

Schiefferdecker (5), der an Hunden untersuchte, fand nur Degenerationserscheinungen weitgehendster Art und konnte weder Nervenfasern noch Ganglienzellen, auch nicht in einem einzigen Falle seines so reichhaltigen Untersuchungsmateriales in der Narbe des durchschnittenen Rückenmarkes entdecken. Denselben negativen Befund hatten auch Piccolo und Santi Sirena (6) und Weiss (7). Eichhorst und Naunyn (8) dagegen, die ebenfalls an Hunden experimentirten, geben an, markhaltige Nervenfasern in der Narbe vorgefunden zu haben, jedoch lassen sie es dahingestellt, ob diese Neubildung vom Rückenmark selbst ausgegangen sei, oder ob die Nervenfasern sich vom nächstliegenden Spinalganglion aus in die Narbe hineingezogen haben. Ganglienzellen konnten auch sie in der Narbe nicht nachweisen.

In einer späteren Arbeit jedoch constatirt Eichhorst (9) mit Bestimmtheit eine sowohl anatomische als auch functionelle Regeneration des Rückenmarks bei jungen Hunden, oft in überraschend kurzer Zeit, und fand in der Narbe nicht nur markhaltige und marklose Nervenfasern, sondern giebt auch an, Zellen gesehen zu haben, die er mit ziemlicher Bestimmtheit als Ganglienzellen anspricht.

Nur degenerative Processe findet wiederum Hofrichter (10) bei Stichverletzungen im Rückenmark des Menschen, desgl. Kahler (11), Homén (12), Tooth (13), Friedmann (14), Loewenthal (15), Turner (16), Fürstner und Knoblauch (17), Keresztszeghy und Hanns (18). — Ein gleiches negatives Resultat erhielt Barbacci bei der Untersuchung von 5 Fällen von Compression und Zerreissung des Rückenmarks beim Menschen. — Auch Enderlen (19), der nebst zahlreichen eigenen Thierversuchen noch 67 Fälle von Stichverletzungen des Rückenmarks bei Menschen anführt und erörtert, kommt zu einem ähnlichen Resultat: „Wenn man von einer Regeneration im Rückenmark überhaupt sprechen will, so könne sich diese nur auf die Glia und die bindegewebigen Elemente beziehen, nicht aber auf Axencylinder und Ganglienzellen". Desgleichen erklärt Stroebe (20), der in seinen Versuchen zwar junge Nervenfasern sowohl

in der Narbe, als auch in den, den Rückenmarksstümpfen zunächstliegenden Theilen findet, dass im Rückenmark zwar ein Anlauf, ein Versuch zu einer Regeneration von Seiten der durchschnittenen Nervenfasern unternommen werde, dass es aber nie zu einer eigentlichen Regeneration von Rückenmarksgewebe käme.

Während also die Mehrzahl der Forscher eine Regeneration des Rückenmarks absolut bestreitet, schliessen einige Autoren aus den Ergebnissen ihrer Experimente auf eine wenigstens theilweise Reproduction desselben. So Eichorst (9) auf Grund seiner schon erwähnten neueren Experimente; ferner Dentan (21), ein Schüler Naunyn's, der 4 bis 6 Monate nach Durchtrennung des Lumbarmarks bei jungen Hunden theils unvollständige, theils vollständige Wiederkehr der activen Beweglichkeit der hinteren Extremitäten bei fehlender Sensibilität gefunden zu haben angiebt, wobei auch die mikroskopische Untersuchung ihm in dem die Vorderstränge verbindenden Theil der Narbe markhaltige und marklose Nervenfasern erkennen liess. Hieran reiht sich Brown-Séquard (22) mit seiner viel citirten einschlägigen Beobachtung. Er durchschnitt bei einer erwachsenen Taube das Rückenmark und fand nach 3 Monaten die beiden Stümpfe vereinigt mit vollständiger Wiederherstellung der Motilität und Sensibilität; mikroskopisch fanden sich im Narbengewebe Nervenzellen und Nervenfasern. Dieselbe Regeneration will Brown-Séquard noch mehrfach bei Tauben gesehen haben.

Aehnlich wie die angeführten Versuche am Rückenmark fielen auch die Experimente über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns aus, wie es sich ja eigentlich auch bei dem fast gleichen Bau der beiden Organe erwarten liess. So kommt Coën (23) gestützt auf eine grosse Anzahl von sorgfältigen Experimenten an Kaninchen, denen er mit glühenden Nadeln Brandwunden im Gehirn beibrachte, und dann den Verlauf der Vernarbung des Stichkanals beobachtete, zu dem Resultat, dass eine echte Regeneration des Centralnervensystems nicht stattfinde. „Das Gewebe, welches an Stelle der Verletzung sich bildet, und die zu Grunde gegangenen Theile des Hirns ersetzt, schliesst keine neugebildeten nervösen Bestandtheile ein. Die Ganglienzellen sind allerdings im Stande, auf den traumatischen Eingriff schon frühzeitig und in erheblicher Ausdehnung durch indirecte Kerntheilung zu antworten, aber diese Neigung zur Wucherung nimmt rasch ab, und hört schon zu einer Zeit auf, da der Heilungsprocess erst in seinen Anfängen begriffen erscheint. Eine Reproduction des Hirngewebes bleibt somit im Bereich, wo es verloren gegangen, aus, und seine Stelle nimmt schliesslich ein Bindegewebe ein, welches eine Narbe im wahren Sinne des Wortes darstellt".

Aehnlich äussern sich Sanarelli (24) und Marinesco (25); auch sie wollen zwar Karyokinesen an Ganglienzellen beobachtet haben, doch

soll dadurch keine Vermehrung der Zellen zu Stande gekommen sein, sondern diese Wucherung pflegte in Untergang der nervösen Substanz auszugehen. Von einer wirklichen Regeneration war mithin nichts zu bemerken; doch soll es nach Sanarelli (24) zur Bildung eines dichten Glianetzes gekommen sein.

Auch von Kahlden (28) und Ziegler (29), welche die Heilungsvorgänge an älteren Gehirnverletzungen beim Menschen untersuchten, finden eine Narbe bindegewebiger Natur ohne Betheiligung der nervösen Elemente; auch bestreiten sie, dass die Glia an dieser Narbenbildung betheiligt sei. Ihrer Ansicht nach ist es die Pia und der piale Ueberzug der Gefässe, der eine Bindegewebsneubildung in's Leben rufe. In der Umgebuug des Narbengewebes fanden sie zertrümmertes, erweichtes Gehirngewebe, von welchem sie annehmen, dass dieses nach und nach durch Granulations- und Bindegewebswucherung ersetzt werde; und diese Gewebstrümmer scheinen ihnen auch der Grund für die so langsam fortschreitende Narbenbildung zu sein.

Eine gleiche Narbenbildung konnte auch Friedmann (31) bei seinen Experimenten beobachten; doch bleibt es nach seiner Darstellung unentschieden, welchen Platz er der Glia, und welchen er dem Bindegewebe bei diesem Prozesse einräumt.

Somit sehen wir, dass die Untersucher sämmtlich darin einig sind, dass die Gehirnsubstanz auf traumatische Insulte nur mit Degenerationsprocessen antwortet, und nur darüber herrschen Meinungsdifferenzen, ob die Ganglienzellen überhaupt im Stande sind, sich progressiv zu verändern, und ob die bindegewebige Narbe ein Product der Glia, oder nur des Bindegewebsapparates sei.

Während eine grössere Zahl von Autoren eine Vermehrung der Gehirnganglienzellen durch Kern- und Zelltheilung beobachtet haben wollen, stellt Stroebe (34) eine Proliferationsfähigkeit dieser Elemente ganz entschieden in Abrede. Er glaubt vielmehr, dass wohl meistens wuchernde Elemente der Neuroglia und des Bindegewebes als proliferirende Ganglienzellen gedeutet worden sind.

Es lauten also die Resultate der Untersuchungen bezüglich einer eigentlichen echten Regeneration, einer Neubildung typisch geformten Gehirngewebes für das Warmblütergehirn durchweg negativ, wenn wir 2 Beobachtungen, die nicht gerade der neuesten Literatur angehören, davon ausnehmen wollen, — Fälle, in denen beiden man eine Regeneration nicht allein von Nervenfasern, sondern sogar von vollständiger Gehirnmasse beobachtet haben will.

So giebt Demme (32) an, in einem Fall von Stichverletzung der rechten menschlichen Grosshirnhemisphäre, in der 2 Monate alten Narbe neugebildete Nervenfasern gefunden zu haben. Uebertroffen wird dieser Fall noch von einer merkwürdigen Beobachtung, die Voit (33) bei einer

Taube machte, und die im Detail erzählt, sich etwa folgendermassen gestaltete. — Im December 1867 hatte Voit einer jungen Taube beide Grosshirnhemisphären exstirpirt. Es fiel ihm nun auf, dass das Thier im Gegensatz zu den übrigen, in gleicher Weise operirten Tauben fast zum normalen Zustand zurückkehrte; es machte nicht mehr wie die anderen gleichzeitig operirten Tauben rein mechanische Bewegungen, sondern der Beobachter bekam den Eindruck, als ob allmählich Instinct und Bewusstsein, soweit man davon bei einer Taube reden kann, zurückkehrten. Sie machte willkürliche, zweckmässige Bewegungen, liess sich nicht haschen, sondern wich den Händen des Haschenden scheu aus; kurzum es stellten sich alle Symptome des wiederkehrenden Bewusstseins ein, und sie unterschied sich schliesslich in nichts von einer gesunden Taube. Nach 5 Monaten wurde Voit der Beobachtung müde, und tötete das Thier. „Als ich den Schädel sagittal durchsägte", heisst es in seinem Berichte, „fiel mir gleich eine weisse Masse auf, welche an der Stelle lag, wo ich das Gehirn weggenommen hatte; bei den früheren Tauben war der betreffende Raum mit einem faserig gewordenen Exsudat oder einer serösen Flüssigkeit gefüllt, oder das Kleinhirn war nach vorn getreten, und die Schädeldecke eingesunken. Hier verhielt es sich anders, die weisse Masse hatte ganz das Ansehen und die Consistenz von weisser Hirnmasse, sie ging ununterbrochen und unmerklich in die abgetragenen Grosshirnschenkel über. Die weisse Masse hatte die Form zweier Halbkugeln, in jeder derselben war eine kleine mit Flüssigkeit ausgefüllte Höhle, und dazwischen befand sich ein Septum. Das merkwürdigste war aber, dass die ganze Masse aus vollkommenen doppelt contourirten Nervenprimitivfasern bestand, und auch unzweifelhafte Ganglienzellen darin eingelagert waren".

Dieser von einem gewissenhaften Forscher berichtete Fall muthet einen gegenüber den unzähligen, fast deprimirend negativen Befunden der neuesten Literatur fast wie ein Märchen an, und doch — hat kein Irrthum und keine Verwechslung dabei mitgespielt (und das dürfte wohl bei einem Forscher wie Voit absolut ausgeschlossen sein) — so darf man an dieser Beobachtung nicht stillschweigend vorübergehen, sondern man muss mit ihr rechnen solange bis nicht durch sorgfältige Nachprüfung die Unhaltbarkeit ihrer Deutung erwiesen ist.

Voit's Fall, sowie die oben angeführten Experimente Brown-Séquards (22) an Tauben, bei denen sich das durchschnittene Rückenmark mit Nervenfasern und Ganglienzellen vollständig regenerirt haben soll, lassen fast den Gedanken auftauchen, als ob gerade Tauben besonders geeignete Objecte für derartige Versuche wären, und dass, wenn es überhaupt eine Regeneration im Gebiete des Centralnervensystems gäbe, diese am ehesten bei Tauben zu beobachten wäre. — Und so ist die in Folgendem zu beschreibende Arbeit entstanden, die durch zahlreiche und genaue Experi-

mente zu ergründen suchen sollte, ob überhaupt eine Regeneration im Gehirn bei Tauben möglich ist, — eine Untersuchung, die um so gebotener erschien, als noch heute die Voit'sche Beobachtung von bedeutenden Universitätslehrern und Gelehrten als ein Beweis für die Möglichkeit einer Regeneration des Gehirngewebes angeführt wird.

Begonnen wurde die Arbeit im August 1895 im pathologischen Institut zu Tübingen auf Anregung meines hochverehrten Lehrers und damaligen Chefs, des Herrn Professor von Baumgarten, dem ich für das stets rege Interesse und die freundliche Unterstützung, die er meiner Arbeit zu Theil werden liess, meinen wärmsten Dank auszusprechen auch an dieser Stelle nicht unterlassen kann.

Es sollte untersucht werden, so lautete die Aufgabe, was sich im Gehirn von Tauben nach einem grösseren Operationsdefecte bildet; ob eine Narbe, — wenn ja, von welcher Art sie wäre, — oder ob nur reine Degenerationserscheinungen mit Erweichung aufträten, oder ob vielleicht doch eine Regeneration der Gehirnsubstanz stattfinden könne.

Aus diesem Grunde — weil es mehr auf das Endresultat ankam, — wurde es unterlassen, die Processe gleich in ihrem Anfangsstadium zu beobachten, die sich im Gehirn nach der Operation abspielen mussten, zumal da ja gerade darüber — über die Reaction des Gehirngewebes auf traumatische Eingriffe — die eingehendsten Untersuchungen von competenter Seite (Ziegler) bereits vorlagen.

Die 16 Versuchsthiere, welche am 14. und 15. August 1895 zur Verwendung kamen, waren ganz junge, soeben flügge gewordene, grau-blaue Feldtauben; einige von ihnen hatten noch nicht einmal sämmtliche Federn.

Die Operationsmethode war folgende: Es wurde in Narcose (anfangs Chloroform, dann Aether) ein Schnitt in der Sagittallinie von der Schnabelwurzel bis zum Ansatz des Halses gemacht, das Periost gespalten und nach den Seiten gestreift. Alsdann wurde auf der rechten Hälfte des Schädels mit einer kleinen Scheere eingegangen und vorsichtig unter Schonung der Gehirnsubstanz ein Quadrat mit einer Seite von 5-6 mm aus dem noch weichen Knochen ausgeschnitten. Jetzt lag das Gehirn, bedeckt von Dura und Pia, vor; ein Schnitt durchtrennte die Hirnhäute, und dann wurde mit einem kleinen, scharfen Löffel eingegangen, und ein Stück, das annähernd die Gestalt einer Kugel hatte mit einem Durchmesser von ca. 4 bis 5 mm, herausgestochen. Etwaige parenchymatöse Blutungen wurden durch vorübergehende leichte Tamponade gestillt. — Die Operation war damit beendigt.

Alsdann wurde die Kopfhaut sammt Periost mit Catgutnähten geschlossen und die Naht mit einem Wattebäuschchen bedeckt, das mit Collodium auf dem Schädel fixirt wurde.

Die Operation wurde mit allen Cautelen der Aseptik ausgeführt, und

es wurde das Hauptaugenmerk darauf gerichtet, dass die excidirten Stücke möglichst die gleiche Grösse hatten.

Eine Taube starb während der Operation an der Narcose; die anderen erholten sich sehr rasch und man konnte beobachten, dass sie bereits 30 Minuten nach überstandener Operation eifrig frassen. — Die Operationswunden heilten sämmtlich absolut reactionslos; der kahl rasirte Schädel bedeckte sich schnell mit Federn, das Catgut wurde resorbirt, der Collodiumverband fiel mit der Zeit ab, und die Tauben unterschieden sich äusserlich in keiner Weise von normalen.

Ausfallserscheinungen irgend welcher Art konnten nicht beobachtet werden. Die Thiere frassen gut, flogen ordentlich in ihrem Stall herum, sodass es ganz erhebliche Schwierigkeiten machte, sie einzufangen. Gesicht und Gehör waren, soviel man davon zu beobachten Gelegenheit hatte, ohne Störungen; kurzum die Tauben machten vollkommen den Eindruck von durchaus gesunden Thieren.

In verschiedenen Zeiträumen wurden nun die Thiere geschlachtet und das Gehirn untersucht nach den gebräuchlichen Methoden.

So wurde:

I. Fall: Am 1. IX. 1895, also 14 Tage nach der Operation, eine Taube geschlachtet, oder vielmehr es wurde ihr noch während der Narcose das Gehirn entnommen.

Nach Freilegung des Schädeldaches sieht man die Defectstelle im Knochen in ihrer ganzen Ausdehnung daliegen. Der Knochendefect hat sich häutig geschlossen und sein Niveau steht tiefer als das des übrigen Schädels; er sieht aus wie eine flache Delle auf der Convexität des Schädeldaches. — Nach vorsichtiger Entfernung des letzteren zeigt sich die rechte Hemisphäre, welcher das Stück entnommen war, auf fast die Hälfte der unversehrten linken zusammengesunken. Die Defectstelle selbst imponirt als eine seichte hämorrhagisch verfärbte Einsenkung mit unregelmässigen Rändern; auch scheint die Defectstelle, sowie die nächste Umgebung derselben, in Erweichung übergegangen zu sein.

Das Gehirn, d. h. die kranke Hemisphäre nebst einem Theil der gesunden wird in Flemming's Chrom-Osmiumsäuregemisch eingelegt. — Auswaschen. — Nachhärten in Alkohol von steigender Concentration. — Celloidin-Einbettung. — Färbung in Saffranin.

Im mikroskopischen Bilde fehlt die Pia an der Stelle des Defects. In der ganzen Umgebung desselben starke Infiltration mit rothen Blutkörperchen. Der Defect selbst stellt sich in seiner ganzen Ausdehnung als eine einfache Lücke in der Gehirnsubstanz dar. Letztere hat in der Nähe des Defects ein etwas körniges Aussehen. Zeichen fettiger Degeneration (Körnchenzellen) fehlen. Die Nervenfasern in der nächsten Umgebung der Defectränder sind fast ganz geschwunden; alsdann beginnt eine Zone, in

welcher dieselben ein stark gequollenes Aussehen haben, bis sie schliesslich ihre normale Gestalt erhalten. In der Nähe der Gefässe der Defecträuder zeigen sich einzelne karyokinetische Figuren.

II. Fall: Am 14. IX., also 4 Wochen nach der Operation, wird eine zweite Taube geschlachtet und ihr das Gehirn entnommen.

Nach Entfernung der Kopfhaut sieht man die Defectstelle im Niveau des Schädels, d. h. weder eingesunken, noch hervorgewölbt. Der Schädeldefect ist häutig geschlossen. Der Defect im Gehirn imponirt als eine etwas gelb-bräunlich gefärbte, flache Einsenkung. Die rechte, operirte, Hemisphäre erscheint nur wenig kleiner als die linke. — Bei der Herausnahme des Gehirns platzt eine innerhalb der Defectstelle sitzende Cyste und es entleert sich eine krystallhelle, klare Flüssigkeit; sofort sinkt die rechte Hemisphäre auf gut die Hälfte der intacten linken zusammen.

Das Gehirn wird in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet; alsdann Färbung mit Pikrocarmin.

Mikroskopischer Befund: Die Pia ist in der nächsten Umgebung der Defectstelle verdickt und kleinzellig infiltrirt. In den Defect ist von oben her ein junges, gefäss- und zellreiches Keimgewebe eingetreten, welches die Defecthöhle theilweise ausfüllt. Das neugebildete Gewebe setzt sich scharf von dem nervösen Gewebe ab. Die Defectstelle communicirt mit einem Seitenventrikel. —

III. Fall: Am 28. IX — also 6 Wochen nach der Operation — wird eine dritte Taube geschlachtet.

Die Defectstelle am knöchernen Schädel ist, wie in den vorigen Fällen, häutig geschlossen, jedoch ziemlich bedeutend eingesunken. In ihrer Mitte zeigt sich ein circumscripter, scharf abgegrenzter, bläulicher Fleck, der unter der häutigen Ueberdachung zu liegen scheint. — Auch in diesem Falle hat sich eine Cyste gebildet, deren Wandung innig mit der häutigen Ueberbrückung des Schädeldefects und mit den umgebenden Schädelknochen verwachsen ist. Sie platzt beim Abpräpariren der Schädeldecke und entleert abermals eine krystallhelle Flüssigkeit, die nach Massgabe des mikroskopischen Befundes im vorigen Falle aus den Ventrikeln herstammen dürfte.

Das Gehirn wird in Müller'sche Flüssigkeit gelegt, um die Markscheidenfärbung nach Weigert anzuwenden. Diese Färbung gelang indess in diesem Falle nicht recht; immerhin liess sich erkennen, dass die Defecthöhle erhalten geblieben war und dass die Umrandung dieser Höhle von einer schmalen neugebildeten Gewebsschicht gebildet wurde, welche der Nervenfasern und Ganglienzellen gänzlich entbehrte (cf. das gelungene Resultat in Versuch VI).

IV. Fall: Am 12. X. 95 — also 8 Wochen nach der Operation — wird eine vierte Taube geschlachtet.

Nach Entfernung der Kopfhaut ist die Operationsstelle als eine circum-

scripte, durchsichtige, häutig überdachte, abgeflachte aber nicht eingesunkene Stelle gut erkennbar. — Nach Abpräpariren der knöchernen und häutigen Ueberdachung, die innig mit der Pia verwachsen ist, zeigt sich das Operationsgebiet ziemlich bedeutend eingesunken; eine Cyste scheint sich in diesem Fall nicht gebildet zu haben. Die operirte Hemisphäre erreicht nicht einmal die Hälfte der gesunden. — Die cerebrale Defectstelle ist leicht gelb-bräunlich gefärbt und sieht wie ein zerfallendes Geschwür mit rauhem Grunde und zackigen, unregelmässigen Rändern aus.

Das Gehirn wird in Alkohol eingelegt zum Zweck der Färbung mit Pikrocarmin; doch wurde dies Präparat als makroskopisches Demonstrationsobjekt erhalten, nachdem die mikroskopischen Verhältnisse durch die nächstfolgenden Präparate hinlänglich aufgeklärt waren.

V. Fall. Am 13. X. 95 — also ebenfalls 8 Wochen nach der Operation — wird eine weitere Taube geschlachtet.

Der Schädel ist wie im vorigen Fall bereits vollkommen mit Federn bewachsen.

Die Catgutfäden sind vollständig resorbirt; von der Nahtlinie in der Kopfhaut ist nichts mehr zu sehen. — Die Defectstelle im Schädel ist häutig geschlossen, doch scheint sich bereits vom Rande her der Knochen in dünnen Lamellen regeneriren zu wollen, wenigstens erscheint die Defectstelle schon etwas verkleinert. Das Niveau des häutig überdachten Defects erscheint abgeflacht und hämorrhagisch gefärbt; an einer Stelle schimmert es bläulich-schwarz durch. Nach dem Abpräpariren des Schädeldaches imponirt die Operationsstelle als eine wenig eingesunkene, gelb-bräunlich verfärbte Fläche, die so aussieht, als ob das Gewebe in und um derselben in Erweichung übergegangen sei. Sie bietet ein ähnliches Bild, wie man es bei älteren apoplektischen Heerden bisweilen findet. Die Verkleinerung der operirten Hemisphäre ist im vorliegenden Falle nicht so auffallend wie in früheren Fällen.

Das Gehirn wird in Flemming's Chrom-Osmiumsäuregemisch eingelegt. — Auswaschen in Wasser — Nachhärten in Alkohol. Einbetten in Celloidin. Färbung mit Saffranin. Mikroskopischer Befund: Vom ganzen Defect ist nur ein sehr kleiner (kaum stecknadelkopfgrosser) Hohlraum übrig geblieben, der ganz das Aussehen einer apoplektischen Cyste hat. Die Wand dieser Cyste ist von einem zarten Gewebe gebildet, welches den histologischen Charakter des Neurogliagewebes besitzt. — Granulationsgewebe ist in diesem Falle nicht sichtbar. Die Nervenfasern in der nächsten Umgebung des Defects sind geschwunden; es findet sich hier Blutpigment in grossen Haufen bei einander. Die Blutgefässe sind strotzend gefüllt. Nach oben, d. h. nach der Schädeldecke zu, ist der Defect durch einen zarten Streifen fibrillären gefässhaltigen Bindegewebes geschlossen, welches mit der umgebenden normalen Pia mater in directer geweblicher Continuität steht.

VI. Fall: Am 4. XII. 95 — also fast 15 Wochen nach der Operation — wird eine weitere, sechste Taube geschlachtet. Das Ersatzgewebe des knöchernen Defectes ist zwar auch hier noch in seiner grösseren Ausdehnung häutig, doch z. Th. bereits verknöchert. Man erkennt nach Freilegung des Schädels durch die häutige Ueberdachung hindurch, dass sich auch hier wieder eine Cyste gebildet hat. Das auf fast ein Drittel der normalen Hemisphäre in seiner kranken Hälfte zusammengesunkene Gehirn wird mit Schonung der häutigen Ueberdachung, die in Contakt mit dem Gehirn bleibt, in toto herausgenommen und in Müller'sche Lösung gelegt, behufs Färbung der Markscheiden nach Weigert.

Mikroskopischer Befund: In dem ausserordentlich klaren Bilde sieht man die nervöse Substanz ganz scharf an der Grenze des Defects abschneiden. An ihre Stelle tritt daselbst eine breitere homogene Gewebsschicht, welche alle histologischen Eigenschaften der Neuroglia besitzt. Ueber die Defecthöhle zieht ein in Continuität mit der alten Pia mater stehendes neugebildetes Gewebshäutchen hinweg. Der Defect ist also geblieben, und die Wand desselben wird von einem der Nervenfasern und Ganglienzellen baaren homogenen Gewebe gebildet, über welches sich eine mit den weichen Hirnhäuten continuirlich verbundene bindegewebige Neomembran dachartig ausspannt. Eine Communication der Defecthöhle mit dem Seitenventrikel besteht nicht und hat auch sicher zu keiner Zeit bestanden, da der Defect von dem ganz normalen Seitenventrikel durch ein breites Spatium völlig normaler Gehirnsubstanz getrennt ist.

VII. Fall: Am 25. I. 96 — also 21-22 Wochen nach der Operation — wird eine siebente Taube geschlachtet.

Das von der Kopfhaut entblösste Schädeldach zeigt in keiner Weise abnorme Verhältnisse. Von der Operationsstelle ist garnichts mehr zu sehen. Der ganze Schädel wird von einer anscheinend ganz gleichmässigen, festen Knochenhülle gebildet. Erst nach Abpräparirung derselben erkennt man das Operationsgebiet am Schädel an der, an einer Stelle der rechten Hälfte etwas dünneren Knochenplatte. — Nach Herausnahme des Gehirns zeigt sich die operirte rechte Hemisphäre etwa halb so gross wie die intacte linke; zugleich zeigt sie sich stark abgeflacht. Die Operationsstelle ist etwas gelb-bräunlich gefärbt, und macht den Eindruck eines seichten Ulcus mit zackig-unregelmässigen, halbmondförmig verlaufenden Rändern. Einlegen in Alkohol. — Färbung mit Pikrocarmin.

Mikroskopischer Befund: Die Gehirnhäute der operirten Seite sind stark verdickt. Es findet sich ein ziemlich bedeutender Hohlraum, der nicht mit dem Ventrikel communicirt, sondern von ihm durch ein breites Spatium ganz normaler Gehirnsubstanz getrennt ist, an dessen Rand sich im Bereiche der Gehirnsubstanz eine nervenlose, homogene, lichtgelb tin-

girte Gewebsschicht (Neuroglia) gebildet hat, während nach oben der Defect durch eine ziemlich dicke, mit den weichen Hirnhäuten in Continuität stehende fibröse Neomembran überdeckt ist.

VIII. Fall (cf. hierzu Figur 1, Tafel IX). Am gleichen Tage wird eine achte Taube geschlachtet.

Der Knochendefect ist zum grössten Theil durch neugebildetes Knochengewebe geschlossen, bis auf eine ganz kleine, centralwärts gelegene Stelle, welche noch häutig ist. Auch hier bestehen Verwachsungen zwischen den Hirnhäuten und der häutigen resp. knöchernen Decke. Die rechte Hemisphäre (rH) selbst ist höchstens ein Drittel so gross, wie die gesunde linke (lH). Auf ihrer Höhe, welche die Convexität eingebüsst hat, sieht man die Defectstelle als eine nur schwach markirte (daher in der Ausbildung sich nicht deutlich kennzeichende), kleine seichte, weicher als die übrige Gehirnsubstanz sich anfühlende Grube mit geschwürartigem Grunde und unregelmässigen Rändern. — Die ganze Stelle ist leicht bräunlich gefärbt. Das Material von diesem Falle wird theils (zur Färbung etwaiger Karyokinesen der Gliazellen) nach Nissl-Weigert, theils mit Pikrocarmin behandelt. In der Umgebung des grubigen Defects fehlen die Nervenfasern in ziemlicher Weite. Die Defectstelle selbst wird eingefasst von einem feinen, zarten, netzförmig gebauten Gewebe (Neuroglia). Die Blutgefässe sind, wie auch in den früheren Fällen, strotzend mit Blut gefüllt. An den nach Nissl-Weigert gefärbten Präparaten sind an den Gliazellen einige karyokinetische Figuren (Aster-Formen) zu bemerken.

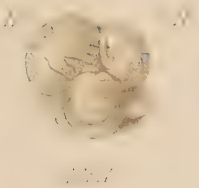
IX. Fall. Am 30. I. 96 — also $5^1/_2$ Monate nach der Operation — wird eine neunte Taube geschlachtet.

Der Knochendefect bietet dasselbe Bild wie in dem vorigen Falle. Die Degenerationserscheinung ist hier noch viel stärker ausgeprägt, als zuvor: Die rechte Hemisphäre ist bis unter ein Drittel der gesunden linken zusammengefallen. Der Defect liegt mehr nach vorne, und stellt eine stark eingesunkene, bräunlich gefärbte Grube mit unregelmässigen Rändern, und rauhem, wie in Zerfall begriffenem Grunde dar, die eine etwas grössere Flächenausdehnung besitzt, als die Operationsstelle sie ursprünglich hatte. — Die ganze Umgebung ist in Erweichung übergegangen. Die Pia resp. Dura waren mit der regenerirten Defectstelle des Knochens wie in den früheren Fällen stark verwachsen, und mussten sorgfältig von der Schädeldecke abpräparirt werden.

Die degenerirte Hemisphäre wird in kleine Stücke zerschnitten und nach Heidenhain's Sublimat-Hämatoxylinmethode behandelt. Die Resultate dieser Behandlung waren indessen in diesem Falle nicht recht befriedigend; ich verzichte daher auf eine Beschreibung der diesbezüglichen Befunde um so eher, als im Fall XII (s. später) sehr gute Resultate mit dieser Methode erzielt wurden.

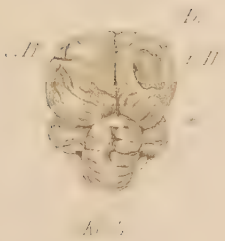
Tafel IX

Figur 1



Fall 8 *Defectstelle nicht deutlich sichtbar*

Figur 2



Fall 10

Figur 3

Fall 10 im Durchschnitt zeigend

l.H. - *linke Hemisphäre* *D.* - *Defectstelle*
r.H. - *rechte Hemisphäre* *Kl.H.* - *Kleinhirn*
S.V. - *Seitenventrikel*

X. Fall (cf. hierzu Figur 2 und Fig. 3, Tafel IX. Die Verkleinerung der rechten Hemisphäre ist viel erheblicher, als es nach der Abbildung II scheint; es kam hier mehr darauf an, den Defect deutlich hervortreten zu lassen; Figur III, welche das Präparat im Durchschnitt darstellt, giebt ein genaueres Bild der Verkleinerung).

Am 8. II. 96 — also 23 Wochen nach der Operation — wird abermals eine Taube — die zehnte — geschlachtet.

Der Knochendefect an der rechten Schädelhälfte hat sich bis auf eine ganz kleine, punktförmige, centralwärts gelegene häutige Stelle, durch frische Knochenlamellen ausgefüllt. Durch die häutige Stelle, die auch in diesem Falle wieder mit den Hirnhäuten feste Verwachsungen eingegangen ist, schimmert die darunter gelegene Partie der Gehirnsubstanz als bräunlich gefärbte Masse hindurch. Nach Entfernung des Schädeldaches liegt die rechte Hemisphäre (RH, Fig. II) als bedeutend verkleinerte, stark abgeflachte Halbkugel vor; doch ist die Verkleinerung nicht so bedeutend wie in Fall IX. Die Convexität ist fast vollständig verschwunden, und wird in fast ihrer ganzen Ausdehnung von einer bräunlich gefärbten Fläche, der Defectstelle D Fig. 2, eingenommen, die nach der Peripherie zu mehrere seichte Einsenkungen aufweist. Nach hinten, nach dem Kleinhirn zu, fällt sie ziemlich steil und unvermittelt (x in der Figur 2) ab. Die Gehirnmasse scheint hier in einer Flächenausdehnung von 2 mm Länge und 4-6 mm Breite vollkommen geschwunden zu sein. Das Gehirn wird in Alkohol eingelegt. Färbung mit Pikrocarmin.

Mikroskopischer Befund: Die Stelle des Gehirndefects ist bedeckt von einem ziemlich dicken Saum neugebildeten, zellreichen Bindegewebes; die nervösen Elemente sind um die Defectstelle herum in bedeutender Ausdehnung geschwunden, alsdann beginnt das Gewebe allmählich in normale Gehirnsubstanz überzugehen. Die Gehirnsubstanz in der Umgebung des Defects bietet also das Aussehen atrophischen (marklosen) Gehirngewebes, mit ziemlich reichlichen Blutpigmentablagerungen, dar. Der zu innerst gelegene homogene Saum giebt das Bild, wie es Neurogliagewebe bei obiger Behandlungsmethode darzubieten pflegt.

XI. Fall. An demselben Tage wird noch eine andere — die elfte — Taube geschlachtet.

Aeusserlich finden sich dieselben Verhältnisse. Auch hier ist die Verkleinerung der operirten rechten Hemisphäre nicht so stark ausgesprochen, wie wir es in früheren Fällen gefunden haben, aber doch erheblich. Statt der flächenhaften Defectstelle findet sich hier eine der Fissura magna cerebri parallel verlaufende, relativ tiefe Einkerbung, die sich an einigen Stellen zu kleineren etwa 1-1,5 qmm fassenden Buchten verbreitert. Die operirte Hemisphäre hat schätzungsweise den halben Umfang der gesunden. Durch

einen horizontalen Flachschnitt wird die Oberfläche der rechten Hemisphäre sammt der Defectstelle losgetrennt und in Osmiumsäure gelegt.

Mikroskopischer Befund: Es findet sich um die Defectstelle herum ein homogener Gewebssaum, hinter welchem das Gewebe langsam das Aussehen normaler Gehirnsubstanz zu erhalten beginnt.

XII. Fall. Am 10. II. wird die zwölfte Taube geschlachtet. Das Bild des Schädels wie früher, desgl. die inneren Verwachsungen. — Die Stelle des Defects jedoch bietet hier ein ganz abweichendes Bild dar. Der Operationsdefect, wenn auch auf die Hälfte seiner einstigen Grösse verkleinert, stellt eine mit scharfen Rändern in die Tiefe gehende Lücke dar, die im Grossen und Ganzen etwa dasselbe Bild zeigt, wie es unmittelbar nach der Operation gewesen ist. Eine stärkere Erweichung scheint in diesem Falle nicht eingetreten gewesen zu sein; auch ist die gesammte Hemisphäre nicht so stark zusammengesunken wie in früheren Fällen.

Die halbe Hemisphäre inclusive der Defectstelle wird nach Heidenhaim's Sublimat-Hämatoxylinmethode behandelt.

Mikroskopischer Befund: Man sieht einen vollkommenen Defect und als Rand desselben ein neugebildetes Gewebe, das im Präparat röthlich gefärbt erscheint und eine ziemlich bedeutende Dickenausdehnung hat. Dieses Gewebe besteht aus einer homogenen, durchsichtigen Grundsubstanz, in welche reichlich Zellen vom Aussehen der Gliazellen eingelagert sind. Diese Zone geht allmählich in die normale Gehirnsubstanz über. Der röthlich gefärbte Gewebssaum ist mit Bestimmtheit als gewucherte Neuroglia anzusprechen, zumal da ein nach der einfachen „blauen Methode" (die Präparate sind nur 10-12 Stunden in der Hämatoxylinlösung gefärbt) gefärbtes Präparat diese Zone als ein dichtes, wirres Netz von Gliafäden und reichlich eingestreuten Gliakernen erkennen und den Uebergang dieser Zone in die normale feine und dünne Glia-Randschicht verfolgen lässt.

XIII. Fall. Am 14. II. 96 — also gerade 6 Monate nach der Operation — wird die dreizehnte, die vorletzte Taube geschlachtet.

Der Defect im Schädeldach ist im vorliegenden Falle vollkommen regenerirt; es haben sich vom Rande her Knochenlamellen gebildet, die nach dem Centrum des Defects zu zwar sehr dünn werden, doch auch da noch als wirkliche Knochenlamellen zu erkennen sind. Die Pia ist wie in den früheren Fällen an der Defectstelle auf's innigste mit Dura und Schädeldach verwachsen. Die operirte rechte Hemisphäre hat etwas an Convexität eingebüsst, doch hauptsächlich nur an der Stelle des Defects. Letzterer hebt sich als eine flache, rostbraun gefärbte, im vorliegenden Fall scharf gegen die Umgebung abgrenzbare Fläche ab, die im sagittalen Durchmesser eine Ausdehnung von $4^3/_4$ mm, im frontalen von 6 mm hat. Die operirte Hemisphäre ist auch hier nicht so bedeutend kleiner geworden, wie es in früheren Fällen vorkam, sie weicht von der gesunden, im frontalen Durch-

messer gemessen, um 2 mm ab, denn während die gesunde Hemisphäre 11 mm misst, hat die operirte nur 9 mm. Auf einem Durchschnitt durch die Defectstelle verhalten sich die vertikalen Durchmesser wie 6:9 mm; die horizontalen wie 6:11 mm.

Das Gehirn wird in Flemming's Chrom-Osmiumessigsäuregemisch gelegt; Färbung mit Saffranin.

Mikroskopischer Befund: Der Defect ist gekennzeichnet durch mehrfache Höhlenbildung. Die Höhlen sind, wie auch in früheren Fällen, von derselben zarten als Glia anzusprechenden Gewebszone umgeben. — Bemerkenswerth ist das reichliche Blutpigment, das sich in der Umgebung des Defects findet.

XIV. Fall. An demselben Tag wird die vierzehnte und letzte Taube geschlachtet. Der Knochendefect ist vollständig von jungen Knochenmassen ausgefüllt. Die Verkleinerung der rechten Hemisphäre ist gegenüber früheren Fällen nicht so stark ausgeprägt: sie steht ungefähr auf derselben Stufe, wie im vorigen Falle.

Auf dem Durchschnitt hat die rechte Hemisphäre in horizontaler Richtung eine Ausdehnung von 8 mm gegen 11,5 mm links. Die Höhendurchmesser differiren nur um etwa 1,5 bis 2,0 mm. Die Defectstelle hat hier wieder vollkommen das Aussehen eines Geschwürs mit unregelmässigen, zackigen Rändern und rauhem Grunde. Die ganze Defectstelle, die sich deutlich gegen die Umgebung abhebt und stark rostbraun gefärbt ist, ist etwas eingesunken, und nimmt einen Raum von 3×4 mm ein. — Die ganze Hemisphäre hat vollkommen ihre Convexität verloren, erscheint ganz abgeflacht. — Ein Durchschnitt, der die einstige Operationsstelle trifft, zeigt, dass keine Höhle, sondern nur mehr eine flache Grube an der Oberfläche vorhanden ist. — Makroskopisch lassen sich in der nächsten Umgebung der Defectstelle keinerlei Veränderungen der Gehirnsubstanz wahrnehmen.

Eine Hälfte der operirten Hemisphäre wird in Alkohol behufs Färbung mit Pikrocarmin, die andere in Müller'sche Lösung gelegt zur Färbung der Markscheiden nach Weigert.

Der mikroskopische Befund unterscheidet sich im vorliegenden Falle nicht wesentlich von dem des vorigen Falles.

(Die fünfzehnte Taube ist Anfang Januar — also ca. 16-18 Wochen nach der Operation — gestorben. Die Section konnte leider nicht gemacht werden, da der Cadaver durch Unachtsamkeit des Institutsdieners abhanden gekommen war).

Wenn wir nun die Resultate der einzelnen Versuche zusammenfassen, so finden wir, nach dem in Wegnahme einer bestimmten Portion Hemisphärensubstanz bestehenden Eingriff, makroskopisch schon nach 8 Tagen eine beträchtliche Verkleinerung der gesammten Hemisphäre.

Dieselbe ist um die ursprüngliche Defecthöhle zusammengesunken und hat diese unter Preisgabe ihrer Convexität abgeflacht und gewissermassen auszugleichen versucht. Die an die Defecthöhle nächst angrenzende Gehirnsubstanz selbst ist dabei in Erweichung und körnigen Zerfall übergegangen, auch haben Blutungen in den Defect und seine nächste Umgebung stattgefunden.

Schon einen Monat nach der Operation hat sich im Gebiete des Defects in der Regel eine Cyste gebildet, die in den meisten Fällen wohl lediglich ein Product der sich im verletzten Gehirngebiet abspielenden Degenerationsvorgänge, analog der „apoplektischen" Cystenbildung, ist, in einigen Fällen aber damit im Zusammenhange steht, dass die Wunde ursprünglich mit den Seitenventrikeln communicirt hat, wie dies ja aus einigen Präparaten deutlich ersichtlich ist, so dass es sich in den bezüglichen Fällen nur um eine subpiale Ansammlung von Flüssigkeit aus dem eröffneten Ventrikel in der Defectstelle handelt.

Allmählich stellten sich nun Wucherungsvorgänge ein, erstens von aussen her, von Seiten der verletzten Gehirnhäute, und zweitens von innen her, von Seiten der Neuroglia, letzteres natürlich erst dann, nachdem die in Malacie übergegangenen Theile resorbirt sind. Hierbei, d. h. in Folge dieser Resorption, sehen wir die verletzte Hemisphäre bis auf ein Drittel ihres einstigen Volumens zusammensinken. Wenn nach 5 und 6 Monaten die operirte Hemisphäre nicht immer mehr dieselbe kolossale Verkleinerung aufzuweisen hat, so beruht dies nicht etwa auf einer, selbst nur partiellen, Regeneration von Gehirnmasse, sondern, von Zufälligkeiten abgesehen, einzig und allein darauf, dass sich allmählich der Defect durch die erwähnten nicht nervösen Wucherungsvorgänge ausfüllt und dadurch die zusammengesunkene Hirnhälfte in den Stand gesetzt wird, sich wieder etwas mehr auf das ursprüngliche Niveau zu erheben.

Betrachtet man die Präparate der Zeit nach, so findet man um die Defectstelle herum einen sich stetig verdickenden Saum eines neugebildeten Gewebes, der sich nach Pikrocarminpräparaten theils als junges Granulationsgewebe, theils als neugebildetes Gliagewebe deuten lässt. Nach den Sublimat-Hämatoxylinpräparaten muss man letztere Auffassung acceptiren, womit jedoch nicht ausgeschlossen sein soll, dass nicht Elemente der wuchernden Gehirnhäute, von oben her in den Defect eindringend, sich mit der wuchernden Gliaschicht gewissermaassen amalgamirt haben.

Auf den Wunsch des Herrn Prof. von Baumgarten habe ich in dieser schwierigen histologischen Detailfrage auch noch Herrn Professor von Lenhossék meine Präparate demonstrirt. Derselbe constatirte gleichfalls das Vorhandensein einer „Gliawucherung" an der Defectstelle, wie er sie an allen in Degeneration übergehenden Gehirntheilen gefunden hat — eine starke Wucherung jener am normalen Gehirn nur in ganz dünnem Saum vorkommenden Gliaschicht (35).

Der Wucherung der weichen Gehirnhäute ist namentlich der obere narbige Abschluss des Gehirndefects zu danken, zugleich jedoch ihr Bestreben zu constatiren, den Gehirndefect auch nach der Tiefe hin auszufüllen. So positiv die Resultate bezüglich dieser Wucherungen der Neuroglia und der weichen Hirnhäute waren, so negativ waren sie in Bezug auf etwaige Wucherung der eigentlich nervösen Elemente. Aus allen Präparaten sämmtlicher Fälle ging mit vollkommener Sicherheit hervor, dass eine Regeneration specifischer Nervensubstanz (Ganglienzellen und Nervenfasern) im Gehirn von Tauben nicht stattfindet, ja — dass die eigentliche nervöse Substanz nicht einmal einen Anlauf macht, sich zu regeneriren, denn es finden sich an derselben nur reine Degenerationserscheinungen, theils traumatischer, theils secundärer Natur. Bald nach der Operation geht der den Defect umgebende Theil der Gehirnsubstanz in Nekrose (Erweichung) über, es kommt zu Blutergüssen um und in den Defect; es bilden sich „Cysten", wie wir sie oft auch in menschlichen Gehirnen nach hämorrhagischen Zertrümmerungen finden. Die nekrotische Gehirnsubstanz sammt der Cystenflüssigkeit wird allmählich resorbirt, und es tritt an ihre Stelle eine anfangs spärliche, dann sich etwas rascher entwickelnde „Narbenbildung", an der im Gebiete der Gehirnsubstanz hauptsächlich die „Neuroglia" betheiligt ist, während von aussen oben her die verletzten wuchernden Gehirnhäute an der Ausfüllung und Abgrenzung des Defectes mithelfen.

Mit einem Wort: Eine Regeneration der Gehirnsubstanz bei Tauben ist mit Bestimmtheit auszuschliessen. Nach traumatischen Defecten stellen sich an der nervösen Substanz nur Degenerationserscheinungen ein. An Stelle der verloren gegangenen Gehirnsubstanz bildet sich eine Narbe, die zwar grossentheils aus gewucherter Neuroglia besteht, niemals aber auch nur eine Spur einer Neubildung der essentiellen nervösen Elemente, der Nervenfasern und Ganglienzellen erkennen lässt.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. von Baumgarten meinen wärmsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen für Ueberlassung der Arbeit und die gütige Unterstützung und stete Anregung bei Ausführung und Abfassung derselben; desgleichen Herrn Professor Dr. von Lenhossék für seine liebenswürdigen Rathschläge in einigen histo-technischen Detailfragen.

Literatur.

1) Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie und Pathogenese 1895.
2) Müller, Ueber Regeneration der Wirbelsäule und des Rückenmarks bei Tritonen und Eidechsen. Abhandlung der Senckenbergischen naturforsch. Gesellschaft in Frankfurt a. M. Bd. V, 1864/65.
3) Caporaso, Sulla regenerazione del midollo spinale della coda dei tritone (Ziegler's Beitr. Bd. V, 1889).
4) Masius et Vanlair, Bulletin de l'Académ. royale de Belgique t. XXI, 1870 und Centralbl. f. die med. Wissensch. 1869.
5) Schiefferdecker, Ueber Regeneration, Degeneration und Architektur des Rückenmarks (Virchow's Archiv Bd. XVII, 1876).
6) Piccolo e Santa Sirena, Sulle ferite del midollo spinale (Giornale dei Scienze naturale vol. II, 1875; ref.: Schmidt's Jahrb. 1876).
7) Weiss, Untersuchungen über die Leitungsbahnen im Rückenmark des Hundes (Sitzungsber. d. Wiener Acad. mathemat.-naturwissensch. Klasse Bd. LXXX, 1879).
8) Eichhorst und Naunyn, Ueber die Regeneration und Veränderungen im Rückenmark nach streckweiser totaler Zerstörung desselben (Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. II, 1874).
9) Eichhorst, Ueber Regeneration und Degeneration des Rückenmarks (Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. I, 1880).
10) Hofrichter, Ueber aufsteigende Degeneration des Rückenmarks auf Grund pathol.-anatom. Untersuchungen. Jena 1883.
11) Kahler, Ueber die Unheilbarkeit gewisser Rückenmarkskrankheiten (Prager med. Wochenschr. 1884, No. 31 ff.).
12) Homén, Experimenteller Beitrag zur Pathologie und pathol. Anatomie des Rückenmarks, spec. in Hinsicht auf die secundäre Degeneration (Fortschritte der Medicin 1885).
13) Tooth, The Goulstonian Lectures on secondary Degeneration of the spinal Cord (British medical Journal vol. I, 1889).
14) Friedmann, Ueber progressive Veränderungen an Ganglienzellen etc. (Archiv f. Psych. Bd. XIX, 1888). Ueber die degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen bei acuter Myelitis (Neurol. Centralblatt 1891. No. 1).
15) Löwenthal, Dégénérations secondaires de la moëlle épinère [Inaug.-Diss.]. Genève 1885.
16) Turner, On a hemisection of the spinal Cord. Brain, 1891 (ref.: Fortschr. d. Medicin 1893, No. 1).
17) Fürstner und Knoblauch, Ueber Faserschwund in der grauen Substanz und über Kerntheilungsvorgänge im Rückenmark unter pathol. Verhältnissen (Archiv f. Psych. Bd. XXIII, 1892).
18) Keresztszeghy und Hanns, Ueber Degenerations- und Regenerationsvorgänge im Rückenmark des Hundes nach Durchschneidung (Ziegler's Beiträge Bd. XII, 1892).
19) Enderlen, Ueber Stichverletzungen des Rückenmarks, experimentelle und klinische Untersuchungen (Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. XL, 1894).

20) Stroebe, Experimentelle Untersuchungen über die degenerativen und reparatorischen Vorgänge bei der Heilung von Verletzungen des Rückenmarks nebst Bemerkungen zur Histogenese der secundären Degeneration im Rückenmark (Ziegler's Beitr. Bd. XV, 1894).
21) Dentan, Quelques recherches sur la régénération fonctionelle et anatomique de la moëlle épinière [Inaug.-Diss.]. Bern 1873.
22) Brown-Séquard, Régénération des tissus de la moëlle épinière (Gazette médicale 1850; Archives de Physiol. sér. V, t. 4, 1892).
23) Coën, Ueber Heilung von Stichwunden des Gehirns (Ziegler's Beitr. Bd. II, 1888).
24) Sanarelli, die Reparationsvorgänge im Gross- und Kleinhirn (Attidella R. Acad. dei Lincei serie IV, vol VII, 1890; ref.: Centralblatt f. allgem. Pathologie 1891).
25) Marinesco, Sur la régénération des centres nerveux (Extrait des comptes rend. des séances de la société de biologie 12. Mai 1894).
26) Falchi, Ueber Karyokinesen in der verwundeten Retina (Ziegler's Beitr. Bd. V, 1889).
27) Baquis, Étude expérimentelle sur les rétinitis etc. (Ziegler's Beitr. Bd. IV, 1889).
28) von Kahlden, Ueber die Heilung von Gehirnwunden (Centralbl. f. path. Anat. 1891 N. 18).
29) Ziegler: Sitzungsberichte der physikal.-medic. Gesellschaft in Würzburg 1876. — Lehrbuch der pathol. Anatomie. Theil II. 1895.
30) Buchholz, Ueber das Vorkommen von Karyokinesen in Zellen des Centralnervensystems von neugeborenen Hunden und Kaninchen (Neurolog. Centralbl. 1890).
31) Friedmann, XI. Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte (Archiv f. Psych. Bd. 18. 1887). Ueber progressive Veränderungen der Ganglienzellen bei Entzündungen (Archiv f. Psych. Bd. XIX, 1888; ferner Archiv f. Psych. Bd. 21. Ibidem Bd. XXI, 1890; Münchener med. Wochenschr. 1886 p. 433; Neurolog. Centralblatt 1891 p. 1).
32) Demme, Kriegschirurgische Studien Bd. I. 1863.
33) Voit: Sitzungsberichte der kgl. Bayer'schen Acad. d. Wissensch. Bd. II, p. 105. München 1868.
34) Stroebe, Die allgemeine Histologie der degenerativen und regenerativen Processe im centralen und peripheren Nervensystem nach den neuesten Forschungen (Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. VI, 1895, No. 21/22).
35) v. Lenhossék, Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen. 1895.

Ueber Amyloidentartung nach recurrirender Endocarditis.

Von

Dr. med. Hugo Lippert

aus Heidelberg.

Ueber die Aetiologie und das Wesen der Amyloidentartung konnten bis jetzt nur Hypothesen, die leider noch auf sehr schwachen Füssen stehen und sich vielfach widersprechen, aufgestellt werden.

So äussert sich Ziegler in seinem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie VIII. Auflage „Ueber die Ursachen und das Wesen der Amyloidentartung ist wenig Sicheres und Genaues zu sagen“ und fährt fort: „Wir wissen zwar wohl, dass es namentlich kachectische Zustände sind, bei denen die Amyloidentartung sich einstellt; dagegen wissen wir nicht, welchen Veränderungen des Stoffwechsels das Amyloid seine Entstehung verdankt. Unter den zu Kachexie führenden Processen sind es namentlich die Tuberkulose der Lunge und der Knochen, die Syphilis, chronische Ruhr und Leukämie, welche ausgebreitete amyloide Degeneration der Organe nach sich ziehen, während Krebskachexie nur selten einen derartigen Einfluss ausübt. Mitunter tritt die Degeneration auch ohne vorhergehende Leiden auf.“

Ein weiteres primäres Leiden, das man in den meisten übrigen bedeutenderen Werken über allgemeine pathologische Anatomie neben den von Ziegler angeführten Zuständen erwähnt findet, sind Eiterungen, namentlich Knocheneiterungen, ausserdem die Malaria. Von einigen Autoren wird auch chronische Nephritis, speciell der chronische Morbus Brigthii (chronische Schwellniere, grosse weisse Niere) unter den zur Amyloidentartung disponirenden Krankheiten angeführt — wie Prof. Baumgarten glaubt, mit Recht. Am eingehendsten sind wohl unter den neuesten Abhandlungen über diese pathologische Erscheinung die ätiologischen Momente in der umfangreichen Abhandlung über Amyloiderkrankung von Wichmann (1) berücksichtigt. Immerhin enthält auch diese Zusammenstellung Lücken. So findet man in den Arbeiten von Fehr, Hennings, L. Hoffmann, Abraham, die zum Theil an der Hand von grossen Statistiken die Aetiologie der Amyloidentartung zu erschliessen sich bemühen, ursächliche Momente angeführt, welche man in der Wichmann'schen Zusammen-

stellung vermisst. Es dürfte nun nicht unwahrscheinlich sein, dass gerade die Berücksichtigung derjenigen seltenen Fälle, in denen sich keines der gewöhnlich zur Amyloiderkrankung in ätiologische Beziehung gesetzten Momente findet, dazu angethan sein werde, zur genaueren Erkenntniss des Wesens dieses pathologischen Processes beizutragen.

Der dieser Arbeit zu Grund liegende Fall, den mir Herr Professor Dr. v. Baumgarten zur Untersuchung und Veröffentlichung zuzuweisen die Güte hatte, gehört in die Kategorie dieser seltenen Fälle und ist als solcher also vielleicht geeignet, die Aetiologie der in Rede stehenden Gewebsdegeneration zu fördern.

Es handelt sich um einen Fall von infectiöser Endocarditis, bei dessen Obduktion sich Amyloid in Milz, Leber und Nieren vorfand.

Ich habe bei sorgfältiger Nachforschung der mir zugänglichen Literatur nur noch vier Fälle vorfinden können, die dem hier zu veröffentlichenden analog sind. „Chronische Herzleiden" als ätiologisches Moment für „speckige Entartung" finden sich schon — doch leider ohne auf diese Ursache näher einzugehen — in Förster's Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie angeführt. Ferner ist bei einigen neueren Autoren der „chronischen Arthritis" in deren Gefolge ja vielfach „Herzfehler" zu entstehen pflegen (vorausgesetzt, dass darunter nicht etwa Gicht sondern chronischer Gelenkrheumatismus verstanden ist) nebenhin unter den möglichen Ursachen der Amyloidentartung Erwähnung gethan.

Auch im vorliegenden Falle hat, wie die Anamnese ergiebt, Gelenkrheumatismus früher bestanden. Diese Ursache dürfte jedoch schon wegen der verhältnissmässig wenig vorgeschrittenen Amyloidentartung, wie aus dem Sectionsprotokoll und den mikroskopischen Untersuchungen zu ersehen ist, hierbei wohl nicht direct in Frage kommen, sondern nur die Endocarditis infectiosa für das Amyloid direct verantwortlich zu machen sein.

Aus der Literatur möchte ich zunächst folgenden Fall E. Neumann's (2) als Analogon des meinigen anführen, der allerdings nicht um den Zusammenhang zwischen Endocarditis infectiosa und Amyloid zu demonstriren sondern als Studienobject für die Histologie der amyloiden Darmerkrankung (deren Kenntniss durch den von E. Neumann in dieser Studie zuerst erbrachten Nachweis der Amyloidentartung der Muscularis mucosae gefördert wurde) publicirt worden ist. Der Sectionsbericht desselben ergiebt aber kein anderes ätiologisches Moment für die vorhandene Amyloidentartung, als eine „Endocarditis verrucosa". Ich gebe den Obductionsbericht des Neumann'schen Falles hier wieder: „36jähriger Mann; Oedem der unteren Extremitäten. Im Cavum peritonei circa ein Quart opalescirender, heller Flüssigkeit mit fibrinösen flockigen Abscheidungen. Das Herz zeigt an der Vorderfläche des rechten Ventrikels einen thalergrossen Sehnenfleck; der Schliessungslinie der Mitralis sitzt ein Kranz niedriger, hahnenkammähnlicher, ziemlich derber

Vegetationen auf. Lungen ödematös, Bronchialschleimhaut blass. Milz sehr gross, korkartig, Schnittfläche trocken, wachsglänzend, braunroth. Die Nieren zeigen an der Oberfläche flache, strahlige Einziehungen, ihre Rinde ist blassbräunlich, ohne erhebliche Trübung, die Pyramiden streifig injicirt. Jod färbt die Glomeruli. In den vergrösserten Nebennieren sehr vorgeschrittene Amyloiddegeneration der inneren Schichten der Rindensubstanz. Die Leber sehr schlaff, die portalen Zonen der Läppchen fettig, die centralen geröthet; Leberkapsel verdickt. Mesenterium auffällig fettreich. Im oberen Theil des Dünndarmes starke Melanose der Zotten, im unteren Abschnitt desselben, sowie im Coecum und Colon ascendens blasse schiefrige Pigmentirung der Peyer'schen Plaques und solitären Follikel. In der Excavatio rectovesicalis eine dünne fibrinöse Auflagerung."

Die übrigen drei Fälle, die hierher gehören, finden sich in Hennings' Statistik aus dem pathologischen Institut in Kiel. Es ist zu bedauern, dass über dieselben keine ausführlichen Sectionsprotokolle, sondern nur folgende Auszüge aus denselben vorhanden sind, in denen jedoch ohne Zweifel ebenfalls die Endocarditis als ursächliches Moment für die amyloide Entartung anzunehmen ist (s. Tabelle auf folgender Seite).

Es ist ohne Frage, dass Endocarditis nur äusserst selten Veranlassung zur Amyloidentartung giebt. Dafür sprechen schon allein die über reiches Material verfügenden Statistiken, welche ich, soweit sie mir zur Verfügung standen, einer sorgfältigen Prüfung unterzogen habe. Es ist z. B. unter den 2100 Fällen aus den Jahren 1882-1896, die im Tübinger pathologisch-anatomischen Institut zur Obduction gelangten, der zu veröffentlichende Fall der einzige, welcher Endocarditis als ätiologische Basis für Amyloid erkennen lässt.

Birch-Hirschfeld berichtet in seinem pathologisch-anatomischen Lehrbuch, IV. Auflage, dass unter 8200 Sectionen des Leipziger pathologischen Instituts aus den Jahren 1878-1888 bei 262 Fällen Amyloidentartung nachweisbar war, unter denen nur ein Fall von chronischer Arthritis (ohne Endocarditis) als Ausnahme in der Reihe der ätiologisch gewöhnlichen Fälle hervortritt. Unter den von Hennings aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Kiel und dem Hamburger Krankenhaus publicirten zur Obduction gekommenen 155 Fällen von Amyloidentartung befinden sich jene drei vorhin erwähnten. Von den von Fehr, L. Hoffmann und Abraham zusammengestellten, im Ganzen 257 Sectionsfällen mit Amyloid ist (ausser dem vorhin beschriebenen Neumann'schen Fall) kein einziger, der dem vorliegenden Falle analog zu nennen wäre.

Es erübrigt nun noch auf unseren Fall näher einzugehen und zunächst die Krankengeschichte, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Dr. v. Liebermeister verdanke und dem ich an dieser Stelle meinen besten Dank dafür ausspreche, folgen zu lassen.

Hennings' Statistik 32, 33, 44. A = Amyloid.

Lfd. №	Jahr u. Prot.-№	Alter u. Geschlecht	Klin. Diagn.	Centralnervensystem	Lunge, Luftwege und Pleura	Herz, Gefässe und Pericard	Leber	Milz	Nieren	Nebennieren	Magen	Darm	Urogenitalapparat	Lymphdrüsen	Schilddrüse	Pankreas	Skelet	Sonstiger Befund
32.	1875 № 250	46 m.	Meningit. acuta	Eitrige Mening. Kleiner Erweichungsheerd	Emphysem, Oedem und Hyperämie	Ausgebr. ulceröse Endocard. d. Aortenkl. u. d. Mitr. Myocard. Heerde, eitrige Pericarditis	A.	A.	A. Narbe der l. Niere	A.	—	—	—	—	—	—	—	—
33.	1875 № 283	? m.	?	Hydrocephalus int.	Hyperämie, Oedem und Condensation. Angina tonsill. Alte Pleuritis	Pericarditis, Hypertrophie des Herz., Endocard. d. Aortenkl. u. Insuff. Verdickung und Schrumpf d. Cuspid.-Klappen	—	Indurat. u. Schwell.	Schwellung u. A.	—	Katarrh	Katarrh	—	—	—	—	Hydrops, Ascites, Anasarca	Tractionsdiv. der Speiseröhre
44.	1877 № 103	53 m.	Deg. am Endocard, chron. Embolie cerebri. Hydr., Ascites u. Anasarca	Hämorrh. Heerd der r. Hemisphäre zahlreiche Hämorrhagien	Lungen-Emphysem und Oedem Hydrothorax	Starke Endoc. der Aortenklappen und Aneurysma des Sinus Vals. Hypertrophie d. Herzens, Hydropericarditis.	Cirrh.	A. grosse Infarcte	A. und Infarct	A.	—	—	—	—	—	—	—	Hydrops, Ascites, Anasarca.

Krankengeschichte.

Anamnese. Klara B. 23 J. alt, ledig, macht folgende Angaben:

Ihre Mutter sei in den Wechseljahren gestorben, ihr Vater sei schon hochbetagt.

Patientin hatte im 16. Lebensjahr Gliederweh, war aber sonst ganz gesund bis Neujahr 1895. Seither ist sie kränklich; seit März habe sie das Bett hüten müssen und habe nach des Arztes Aussage zweimal Lungenentzündung gehabt. Sie klagt über Husten mit leichtem Auswurf, grosse Müdigkeit, Appetitlosigkeit, manchmal Kopfweh und Herzklopfen. Besondere Schmerzen hat sie nicht, dagegen leide sie immer an kalten Füssen. Der Arzt habe es für ein Herzleiden erklärt. Stuhlgang und Wasserlassen seien in Ordnung, die Periode sei seit Februar ausgeblieben.

Die Kranke kommt mit einem Puls von 160 Schlägen in der Minute in die Ambulanz. Sie wurde am 16. VI. 95 in die hiesige medicinische Klinik aufgenommen.

Status praesens.

Geringer Kräftevorrath; Hautdecken ohne Besonderheit, keine Oedeme. Die Lungengrenzen befinden sich hinten unten handbreit unterhalb des Scapularwinkels, in der rechten Papillarlinie Mitte der 7. Rippe; beide Lungenspitzen stehen gleich hoch. Atmung vesiculär. Links hinten am Scapularwinkel und davon etwas abwärts hört man die Herztöne auffallend laut und stark.

Herzdämpfung am linken Sternalrand, unterer Rand der 4. Rippe. Der Spitzenstoss ist im 5. Intercostalraum einwärts von der Papillarlinie zu fühlen. Der 2. Pulmonalton ist nicht verstärkt.

An der Herzspitze ist ein lautes systolisches, beinahe schabendes Geräusch zu hören. Die Leberdämpfung überschreitet den Rippenbogen nicht. Im Abdomen ist kein Ascites nachweisbar. Die Milz ist fingerbreit vor dem Rippenbogen, mit der Respiration sich deutlich verschiebend, zu palpiren.

Die Temperatur ist abends 38°. Der Urin ist ohne Eiweiss und Zucker.

17. VI. Die Milzdämpfung reicht in der Axillarlinie vom 7. Intercostalraum bis zum oberen Rand der 10. Rippe. An der Herzspitze ist heute Systole und Diastole von einem lauten Geräusch übertönt.

20. VI. Es besteht abendliche hohe Temperatursteigerung mit starken Remissionen morgens (39,7-38,3). Die Milzdämpfung ist sehr gross, der vordere Rand der Milz zwei Finger breit vor dem Rippenbogen palpabel. Die Herzdämpfung befindet sich am linken Sternalrand, der Spitzenstoss im 5. Intercostalraum auf der Mammillarlinie breit und stark anschlagend. An der Herzspitze ist ein lautes, die Diastole übertönendes systolisches Geräusch hörbar, das auf dem Aortenwege noch wahrnehmbar, aber immer schwächer wird.

21. VI. Fieber und Milzvergösserung lassen an das Vorhandensein einer schweren Infectionskrankheit, wie Typhus, denken. Dagegen spricht jedoch die hohe Pulsfrequenz und ein lautes systolisches Blasen am Herzen. Es ist keine Verbreiterung der Herzdämpfung und keine deutliche Verstärkung des 2. Pulmonaltons vorhanden. So bleibt nur die Diagnose: beginnende Endocarditis übrig, und zwar würde das sehr hohe Fieber auf die ulceröse Form hindeuten. Die Milzanschwellung dürfte kaum auf Stauung, sondern auf Infection oder Infarkt zurückzuführen sein.

26. VI. Patientin hat abends immer Fieber (39°-40°); tagsüber ist sie zeitweise ganz fieberfrei.

3. VII. Klinische Besprechung des Falles: Bei längerer Beobachtung gewinnt man die Ueberzeugung, dass es sich um eine relativ frische Endocarditis

handelt. Dafür spricht namentlich, dass der 2. Pulmonalton nicht verstärkt ist und die Herzdämpfung nur wenig nach rechts verbreitert ist. Das hohe Fieber und die Milzvergösserung legen die Annahme einer septischen ulcerösen Form nahe, dabei ist auffallend das relativ gute Allgemeinbefinden. Jetzt hat die Kranke Ohrensausen, vielleicht in Folge von Chinin; die Kranke hat allerdings nur wenig genommen; doch hat sie auch auf Salicylsäure sehr bald reagirt.

9. VII. Zur Vorbereitung auf eine Probeaspiration aus der Milz bekommt die Kranke 0,01 Morphium. Bei der Aspiration bekam man nur eine Spur hellrothes schäumendes Blut, da die Hohlnadel durch ein Blutgerinnsel verstopft wurde.

14. VII. Abends immer sehr hohe Temperatur (40°).

Die bacteriologische Untersuchung des aus der Milz entnommenen Blutes ergab kein positives Resultat.

19. VII. Hämoglobingehalt des Blutes (nach Fleischl) 30-35% der Norm.

21. VII. Der Radialpuls ist sehr deutlich hörbar.

23. VII. Klagen über Stechen in der Herzgegend.

26. VII. Das Fieber dauert fort, und es ist jetzt eine starke Anämie aufgetreten. Es wird jetzt nachmittags 4 Uhr, um das Fieber nicht so hohe Grade erreichen zu lassen, täglich Phenacetin 0,5 gegeben, bisher mit Erfolg.

28. VII. Der 2. Pulmonalton ist jetzt deutlich als verstärkt nachzuweisen.

Die Patientin klagt über Stechen auf der linken Seite und in der linken Schulter.

29. VII. Heute Abend werden Klagen über Schmerzen in der Herzgegend laut, die Dyspnoe ist stark ausgeprägt. Der Puls hat 160 Schläge in der Minute. Auf eine Injection von Morphium 0,01 wird die Kranke ruhiger.

30. VII. Die Kranke war die Nacht durch sehr unruhig; der Puls zählt immer noch 150, und ist sehr schwach. Herzaction deutlich auf mehr Entfernung hörbar.

8 Uhr morgens; die Kranke ist benommen, die Extremitäten sind kühl. Es hat ausserordentlich starke Schweiss-Absonderung während der ganzen Nacht stattgefunden. Die Lippen sind blau verfärbt. Die Herzdämpfung ist fingerbreit nach rechts vom rechten Sternalrand aufzuweisen. Der Spitzenstoss befindet sich im 5. Intercostalraum fingerbreit auswärts von der Papillarlinie. An der Spitze ist ein lautes pfeifendes systolisches Geräusch zu hören. Der zweite Pulmonalton ist schwach und kaum verstärkt.

Von Seiten der Lungen sind ausser Dyspnoe keine besonderen Erscheinungen ausgeprägt. Leberdämpfung überschreitet den Rippenbogen um Fingerbreite. Die Milzdämpfung überragt den Rippenbogen um Fingerbreite nach vorn. An den Beinen treten starke Oedeme auf. Im Urin ist heute reichlich Eiweiss vorhanden; die Heller'sche Blutprobe fällt positiv aus.

9½ Uhr tritt langsamer Exitus ein.

Die klinische Diagnose lautet: Infectiöse Endocarditis. Insufficienz der Mitralklappe. Milzvergösserung. Stauung im grossen Kreislauf mit Cyanose und Hydrops. Hoher Grad von Anämie.

Die von Herrn Professor Dr. v. Liebermeister vor der Section vorgenommene Besprechung hatte folgenden Inhalt:

Die Kranke kam mit einem Puls von 160, lautem systolischen Geräusch an der Herzspitze zur Aufnahme; damals war der II. Pulmonalton nicht verstärkt und auch das Herz nicht nach rechts verbreitert. Die Milzdämpfung war sehr gross, und es bestand sehr hohes Fieber. Man nahm daher eine frische schwere Endocarditis an, die besonders an der Mitralis sitzt, und bei der noch keine Kompensation eingetreten war. Diese Endocarditis dauerte in ausser-

ordentlicher Heftigkeit fort, führte zu hoher Anämie; es trat allmählicher Nachlass der Herzkraft ein; es entstanden Oedeme. Gestern Abend wurde die Herzschwäche acut, der Puls stieg wieder auf 160, im Urin trat reichlich Eiweiss auf. Heute Morgen starb die Kranke an Herzschwäche.

Die kurze Zeit nach erfolgtem Tode von Herrn Assistenzarzt Dr. Henke vorgenommene Obduction ergab folgenden Befund.

Sectionsbericht.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Ulceröse Endocarditis der Mitralis mit Abreissung einiger Sehnenfäden. — Fibrinöse Endocarditis im linken Vorhof. — Hydropericardium mässigen Grades. Anämie des Herzens und der meisten Organe. — Alte und frische Infarkte der Milz: einer derselben in beginnender eitriger Einschmelzung begriffen. — Amyloid der Milz. — Beginnende amyloide Entartung der Niere und Leber. — Chronische Pleuritis rechts oben. Hydrothorax geringen Grades beiderseits. — Frische Blutungen in den Nieren, der Pleura, der rechten Lunge, der Dura mater, und spärliche im Magen und Darmkanal. — Oedem der Unterschenkel.

Aeussere Besichtigung.

Mittelgrosse jugendliche, weibliche Leiche, mit blassen Hautdecken; Todtenstarre noch nicht entwickelt; leichte Oedeme der Unterschenkel, besonders in der Knöchelgegend, keine Todtenflecke.

Aus den Halsvenen entleert sich flüssiges, dunkles Blut. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich der normale Situs viscerum; Därme glänzend, von glatter Serosa überzogen; in der Bauchhöhle geringe Menge klarer seröser Flüssigkeit.

Zwerchfell links V. Intercostalraum, rechts V. Rippe.

Leber überragt den Rippenbogen um $3^1/_2$ Querfinger.

Milz ist durch einige Adhärenzstränge mit der Serosa des Zwerchfelles verwachsen, ist erheblich vergrössert, liegt an normaler Stelle. In der linken Pleurahöhle geringe Menge leicht sanguinolent gefärbter, etwas trüber Flüssigkeit; rechterseits eine etwas reichlichere Menge ebenfalls leicht getrübter, gelb-rother, seröser Flüssigkeit. Die Menge beträgt rechts $^1/_2$ l. Ueber den Oberlappen sind einige leicht lösliche bandförmige Adhäsionen vorhanden. Lungen in normaler Weise zurückgesunken.

Gehirn und Rückenmark: Beim Abziehen der Dura mater fliesst eine mässige Menge klarer Flüssigkeit ab. Auf der Unterseite der Dura finden sich mehrfache frische Blutungen von meist über Stecknadelkopfgrösse. Meningen sind überall frei von Auflagerungen oder Trübungen. Seitenventrikel etwas weiter, als normal. Gehirn von guter Consistenz; aber auffallend blutarm. In der Gehirnsubstanz selbst keine Abweichungen von der Norm.

Herz und Blutgefässe. Im Herzbeutel etwas über $^1/_4$ l durchaus klarer, bernsteingelber Flüssigkeit.

Herz im Vergleich zur Faust der Leiche etwa um das $1^1/_2$fache ver-

grössert. Perikard überall spiegelnd und glatt. Aus dem Herzen entleert sich beim Einschneiden flüssiges, ziemlich wässeriges, kirschrothes Blut. Bei Prüfung der Mitralklappe fühlen die eingeführten Finger den Rand der Klappe etwas verdickt; es lassen sich aber 2 Fingerspitzen bequem in die Klappe einführen.

Im rechten Vorhof ebenfalls nur flüssiges Blut.

Tricuspidalis für 3 Finger durchgängig.

Pulmonalis und Aorta zeigen keine Abweichungen von der Norm. Das Aortensegel der Mitralis ist mit den zugehörigen Sehnenfäden von blutig durchtränkten, fibrinösen Auflagerungen reichlich besetzt; einige der Sehnenfäden sind von ihrer Ansatzstelle an den Papillarmuskeln abgerissen; ihre abgerissenen Enden ebenfalls dicht, cylinderisch, in fibrinös-blutige Gerinnsel eingehüllt. Die untere Hälfte des linken Vorhofs ist flächenhaft mit fest haftenden, von frischem Blut durchtränkten, massigen Fibrinauflagerungen bedeckt. An der Schliessungslinie finden sich vereinzelte warzige Fibrinexcrescenzen. Die erhaltenen Sehnenfäden zeigen keine merkliche Retraction, sind aber erheblich verdickt, weniger zart als in der Norm. Einige sind in cylinderische Fibrinbeschläge eingeschlossen. Muskulatur des Herzens ziemlich schlaff, ausserordentlich blass, von gelbhellbräunlicher Farbe. Dicke der linken Ventrikelswand 7 mm. Im rechten Herzohr keine Thromben.

Lungen und Halsorgane. Die rechte Lunge zeigt überall spiegelnde Pleura, ist überall lufthaltig, aber im Ganzen von reducirtem Luftgehalt, fühlt sich derber an als in der Norm. In der Pleura des Oberlappens befinden sich kleinste, frische Blutungen. Die Farbe der Lunge ist grauröthlich, von der Schnittfläche lässt sich, besonders aus dem oberen Lappen, etwas reichlicheres, schaumiges Oedem auspressen. Bronchialschleimhaut blass, ohne Secret. Im Unterlappen findet sich nahe dem unteren Rand ein kirschkerngrosser circumscripter Kreideheerd, dem auf der Pleura eine ebensogrosse, sehnige, weisse Verdickung entspricht.

Die linke Lunge zeigt dasselbe Verhalten wie die rechte.

Die Bronchialdrüsen sind frisch geschwellt.

Milz. Die Maassverhältnisse der Milz sind: 20 : 13 : 5,5 cm; sie ist von guter, ziemlich derber Consistenz; die Follikel sind stark geschwellt und sind von glasiger leicht durchscheinender Beschaffenheit und von grauröthlicher Farbe. Das ganze Organ ist von zahlreichen, älteren und frischeren Infarcten durchsetzt. Am hinteren, unteren Rand der Milz fällt eine thalergrosse Vorbuckelung von gelblicher Farbe auf, die sich beim Einschneiden aus erweichtem, gelbrothen Milzgewebe bestehend ausweist. Der Erweichungsheerd dringt keilförmig in über walnussgrosser Ausdehnung von der Oberfläche in die Tiefe. Die schmale Peripherie hebt sich durch ihre intensivere gelbe Färbung und festere Consistenz deutlich

von den mattgelben, weichen mittleren Partien ab. Ein grösserer, etwa kleinapfelgrosser, frischer Infarct von exquisiter Keilform findet sich auf der Höhe der Convexität der Milz. Ausserdem zeigen sich mehrere ältere eingezogene Infarctnarben von intensiv gelber Farbe in Ausdehnung bis zu Kirschgrösse. Bei Aufgiessen von Jod färben sich die Follikel deutlich mahagonibraun.

Nebennieren, Nieren und Harnwege. Nebennieren normal. (Jodreaction negativ). Nieren von entsprechender Grösse; rechte etwas kleiner als die linke. Kapsel lässt sich ohne Substanzverlust abziehen, und es finden sich unter derselben auf der Nierenoberfläche zahlreiche, meist stecknadelkopfgrosse und kleinere, frische Blutungen; die Rinde quillt über die Schnittfläche vor, erscheint diffus getrübt, von graugelblicher Farbe. Die Consistenz ist eine ziemlich derbe. Aufgegossenes Jod giebt keine deutliche Amyloidreaction.

Magen und Darmkanal. Duodenum gallehaltig; Papille durchgängig. Darminhalt enthält leichte frische Blutbeimengungen, desgleichen der Mageninhalt. Die Darmschleimhaut ist im Uebrigen anämisch. Der Dünn- und Dickdarm zeigt ausser vereinzelten, frischen Blutungen weiter keine Abweichungen von der Norm. Jodreaction in Magen und Darmkanal negativ.

Leber. Pankreas. Leber von entsprechender Grösse, guter Consistenz, gleichmässig gelbbrauner Farbe; acinöse Zeichnung nirgends deutlich wahrnehmbar. Die Schnittfläche erscheint etwas trocken. Makroskopische Jodreaction nicht deutlich. Pankreas normal.

Genitalien. Zeigen keine Abweichung von der Norm.

Histologische, bacteriologische, chemische Untersuchungen: In der Milz vermittelst der Methylviolett-Reaction deutliche amyloide Entartung der Follikel. In dem erweichten Infarct Eiterkörperchen und Staphylokokken. Die Epithelien der Nieren sind verfettet; während die Rinde und die Columnae Bertini frei von Amyloid sind, sind vereinzelt in den Pyramiden kleine Arterien amyloid entartet.

Zupfpräparate vom Herzen ergeben eine fettige Degeneration der Muskelfasern mittlern Grades. In der Leber findet sich in den Acinis eine beginnende Amyloidentartung der Capillaren.

Durch die sofort während und nach der Obduction vorgenommenen histologischen, bacteriologischen und chemischen Untersuchungen war der bereits im Anschluss an das Sectionsprotokoll erwähnte und in die pathologisch-anatomische Diagnose (s. o.) aufgenommene Befund erhoben. Doch wurden nachträglich noch genauere histologische Untersuchungen angestellt, deren Resultat hier mitgetheilt werden möge.

Zum Zweck der mikroskopischen Untersuchung wurden Stückchen von

Leber, Milz und Nieren in Alkohol gehärtet, sowie ein Stückchen vom Herzen mit den Efflorescenzen in Celloidin eingebettet und Schnitte mit dem Mikrotom angefertigt.

Die Färbung der ersten drei Präparate wurde theils mit Methylviolett, theils mit Jod und Schwefelsäure, theils mit Pikrocarmin vorgenommen, die letzteren wurden nach dem Weigert'schen Verfahren behandelt. (Weigert'sche Fibrinfärbung, Vorfärbung mit Pikrocarmin).

Leber: Das Präparat zeigt an den Pfortadercapillaren und zwar meist in der intermediären Zone der Acini beginnende Amyloiddegeneration. Man sieht an der Aussenseite der Capillaren schollige, die Reactionen des Amyloids gebende Massen, welche einerseits das Lumen der Capillaren verengen und andererseits die zwischen ihnen gelegenen Leberzellen comprimiren. Letztere sind sonst unverändert, insbesondere absolut amyloidfrei.

Milz: Man sieht hier ausgedehnte amyloide Entartung der Arteriolen, der Capillaren und des Reticulums der Follikel, wodurch die Balken des letzteren ein dickes und plumpes Aussehen erlangt haben. Die eigentlichen specifischen Gewebselemente (die Lymphocyten) sind frei vom Amyloid geblieben. Die Milzpulpa amyloidfrei.

Nieren: Das Präparat zeigt spärliche amyloide Entartung in einzelnen Capillarschlingen der Glomeruli und einigen Vasa afferentia und efferentia. Daneben ist eine Fettdegeneration der Harnkanälchen, bestehend in fettiger Entartung der Epithelien und freien Fettkörnchen, die vielfach deren Lumen ausfüllen, sichtbar. Ausserdem erblickt man im Lumen der Harnkanälchen, namentlich der Henle'schen Schleifen, zahlreiche eigenthümliche cylinderartige Gebilde, die das Lumen ausfüllen und eine homogene glasartige Beschaffenheit zeigen und ohne Zweifel hyaline Cylinder darstellen. Amyloidreactionen geben dieselben nicht.

Herz: In den oberflächlichen Lagen der Excrescenzen finden sich körnige Massen, die durch körniges Fibrin (zerfallene Blutplättchen), zum Theil auch durch Leukocyten gebildet sind. Im übrigen besteht die Excrescenz aus zellenreichem Granulationsgewebe, das reichlich mit Leukocyten durchsetzt und mit zahlreichen Heerden von Staphylokokken durchzogen ist.

Epikrise.

Aus den obigen Resultaten der pathologisch-anatomischen Untersuchung geht hervor, dass für die Amyloidentartung unseres Falles keine andere Ursuche angeschuldigt werden konnte, als die vorhandene infectiöse Endocarditis. Weder irgend eine „Kachexie", noch eine gröbere Eiterung, noch primäre Nephritis lag in unserem Falle vor und man kommt also per exclusionem unbedingt auf die Endocarditis. Man könnte nun vielleicht

einwerfen, dass es sich um ein rein zufälliges Zusammentreffen, nicht um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Endocarditis und Amyloid gehandelt habe. Ziegler giebt in der neuesten Auflage seines Lehrbuches an, dass „mitunter die amyloide Degeneration auch ohne vorhergehende Leiden auftrete". Prof. Baumgarten hat einen solchen Fall nie gesehen und ich habe in der mir zugängigen Literatur resp. in den Sectionsstatistiken keinen Beleg für diese Annahme finden können. Andererseits ist ja das Auftreten von allgemeiner Amyloidentartung im Anschluss an Endocarditis infectiosa, wie erwähnt, auch von anderen Beobachtern schon einige Male constatirt worden. Wir dürfen es daher wohl als sicher annehmen, dass in unserem Falle die Endocarditis den Anlass zur Entstehung der Amyloidentartung gegeben hat. Wie und wodurch hat aber die Endocarditis die Amyloidentartung herbeigeführt?

Der Nachweis einer allgemeinen pyogenen Infection in unserem Falle legt die schon wiederholt von verschiedenen Autoren betonte Vermuthung auch für unseren Fall nahe, dass die Einwirkung von Bacterien oder deren Umsetzungsproducten (Toxinen) bei der Amyloidbildung von nicht unwesentlicher Bedeutung sei.

Bevor wir diesem Gedanken näher treten, müssen wir die Möglichkeit in's Auge fassen, ob nicht die Endocarditis nicht so sehr direct, als vielmehr indirect, durch gewisse Folgeerscheinungen, die Amyloidbildung bewirkt habe. Aus der Krankengeschichte und dem Obductionsbefund geht hervor, dass sich in Folge der Endocarditis bei dem Kranken eine chronische Anämie entwickelt hatte, welcher Zustand von einigen Autoren, namentlich von Wichmann, als ätiologisches Moment für die amyloide Degeneration betont wird. Diese Annahme hat indessen nur wenig Wahrscheinlichkeit für sich, da die meisten Anämien und gerade die allerschwersten Formen (die progressiven, perniciösen) wohl sämmtlich, bis an's tödtliche Ende, ohne eine Spur von Amyloidbildung verlaufen. Aber konnte die Amyloidbildung nicht vielleicht erst auf Grund der möglicherweise durch die Endocarditis hervorgerufenen Nierenaffection entstanden sein? Da klinisch Eiweiss und Blut im Harn, wenn auch erst am letzten Tage, sowie Verfettung der Epithelien und hyaline Cylinder im Nierenpräparat nachgewiesen wurden, so könnte hieran vielleicht gedacht werden. Doch war weder makroskopisch noch auch mikroskopisch in den Nieren etwas zu finden, woraus Anhaltspunkte für das Bestehen einer wirklichen Nephritis hätten gewonnen werden können. Partielle Verfettung von Harnkanälchenepithelien und etliche hyaline Cylinder machen bekanntlich noch keine Nephritis aus, die wesentlichen pathologisch-anatomischen Merkmale einer eigentlichen Nephritis fehlten und mit diesem ablehnenden Resultate der pathologischen Anatomie stimmt auch die klinische Geschichte völlig überein, welche, wie gesagt, erst am letzten Tage des Lebens, als bereits acute Herz-

schwäche bestand, Auftreten von Eiweiss (und Blut) im Urin constatirte. Es kann also nicht wohl davon die Rede sein, dass die Endocarditis erst durch Vermittlung einer Nephritis die Amyloidentartung hervorgerufen habe. Wir kommen also darauf zurück, dass ein mehr directer Zusammenhang zwischen Endocarditis bacterica und Amyloid bestehen müsse.

Wenn wir der innigen Beziehung gedenken, die zweifellos zwischen chronischen Eiterungsprocessen und allgemeiner Amyloidentartung vorhanden ist und dabei berücksichtigen, dass der durch die Eiterung gegebene Säfteverlust nicht wohl das ausschlaggebende Moment sein kann, da ebensogrosse oder noch grössere Säfteverluste aus anderer Ursache nicht von Amyloid gefolgt zu sein pflegen, und das Amyloid bisweilen schon vor eintretender Erschöpfung sich bei Eiterungen entwickelt, so wird man dahin geführt, weniger die Eiterung als solche, als vielmehr die sie erregenden Bacterien resp. deren Stoffwechselproducte als den maassgebenden Factor jenes Zusammenhanges zwischen Amyloid und Eiterung anzunehmen. Ist dies aber der Fall, dann werden natürlich alle pyogenen Processe, auch wenn sie nicht mit Production grösserer Eitermengen verbunden sind, wie z. B. die acute Endocarditis, gelegentlich zur Entstehung allgemeinen Amyloids Anlass geben können.

Als Stütze dieser Auffassung dürfen die Resultate der Experimente einiger neuerer Autoren dienen, welche Amyloid durch Einverleibung pyogener Kokken in den Thierkörper zu erzeugen bemüht waren, angeführt werden. Am positivsten lauten die Angaben von Krawkow (3), der bei Kaninchen und Hühnern nach Infection derselben mit Staphylokokkus aureus ausgesprochenes Amyloid der Unterleibsorgane eintreten sah, und zwar auch ohne vorausgehenden Marasmus. Wenn sich diese Experimente bestätigen sollten*, dann wäre damit in der That ein erheblicher Fortschritt in der Aetiologie und vor allen Dingen eine vielversprechende Basis für die nähere Erforschung des Wesens der Amyloiddegeneration gewonnen**.

Zum Schlusse der Arbeit spreche ich meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. von Baumgarten für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Unterstützung bei Abfassung derselben meinen aufrichtigen Dank aus.

*) Vergl. die bestätigenden Untersuchungen von Maximow (Virchow's Archiv, Bd. 153, Heft 3) u. A. *Baumgarten.*

**) Seit Abschluss obiger Arbeit ist im hiesigen pathologischen Institute (am 20. I. 1898) ein weiterer Fall von Amyloiddegeneration im Anschluss an infectiöse Endocarditis beobachtet worden. Der neue Fall war im Ganzen dem oben genauer beschriebenen ähnlich, mit dem Unterschiede, dass die Amyloidentartung nur in der Milz stärker entwickelt, in anderen Organen (Niere, Leber) nur in Spuren vorhanden war. *Baumgarten.*

Literatur.

1) Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie Bd. XIII, 1893.
2) Neumann, E., Zur Histologie der amyloiden Darmerkrankung: Archiv der Heilkunde Bd. IX, 1868.
3) Centralbl. f. allg. Pathologie etc. Bd. VI, 1895, No. 9.

Ein Beitrag zur Theorie der Hemicephalie.

Von

Dr. Emil Mahler

approb. Arzt aus Leutenbach b. Waiblingen.

Hierzu Tafel X.

Im März 1892 sandte Dr. med. Sattler die Leiche eines neugeborenen Kindes in das pathologische Institut zu Tübingen.

Aus dem Begleitschreiben ist Folgendes zu entnehmen: Das Kind, das vierte verheiratheter Eltern, lebte eine Stunde post partum. Die Geschwister des Kindes sind gesund. Die Frau will vor ca. 8 Wochen gefallen sein und sich seither nicht mehr wohl gefühlt haben. Bei der Geburt des Kindes trat Gehirn aus.

Es handelte sich, wie die Untersuchung ergab, um eine Missgeburt, in der Hauptsache um einen Fall von Hemikranie, der durch seine eigenartigen Verhältnisse von besonderem Interesse für die Frage der Entstehung der Defecte an Schädel und Wirbelsäule von Foeten erschien und deshalb der Bearbeitung und Veröffentlichung für werth gehalten wurde.

Mein verehrter Lehrer, Herr Prof. Dr. Baumgarten, hatte die Güte, mir die Veröffentlichung des Falles zu überlassen. Die in der Anlage beigegebene Zeichnung wurde auf Veranlassung und unter beständiger Controle von Prof. Dr. Baumgarten angefertigt und wird, ohne besondere Hinweisung im Text, aus dem Wortlaut des Sectionsprotokolls unmittelbar verständlich sein, welches Prof. Dr. Baumgarten, der die Section des Kindes am 4. März 1892 selbst ausführte, in die Feder dictirte.

Sectionsprotokoll.

Leiche eines neugeborenen Kindes weiblichen Geschlechts von 46 cm Länge; der Rumpf ist von normalem Verhalten; die Nabelschnur hat eine Länge von 23 cm und inserirt einerseits am Nabel, andererseits am Rande der Placenta. Die äussern weiblichen Genitalien sind normal gebildet; die kleinen Schamlippen überragen die grossen noch deutlich. Die Extremitäten sind im Ganzen regelmässig gebildet, mit Ausnahme der Hände, welche beiderseits mangelhafte Entwickelung der Finger darbieten. An der linken Hand ist der Daumen und Zeigefinger völlig normal; dagegen ist vom

Mittelfinger nur die erste Phalanx gebildet, und das Fingerglied endet mit einem kleinen schlaffen Hautwülstchen. Der vierte Finger ist sowohl mit dem Mittel- als mit dem Kleinfinger durch feine, fadenartige Gewebssträngchen verbunden; das erste Glied ist regelmässig gebildet, an Stelle der zweiten und dritten Phalanx findet sich ein unregelmässig gestalteter mit kleinen, lappigen Hautwülsten besetzter Zapfen, welcher an der Spitze eine Andeutung des Nagelendes, aber ohne Nagelbildung darbietet; innerhalb dieses Zapfens fühlt man die zweite Phalanx deutlich durch, die dritte fehlt völlig. Aehnlich ist das Verhalten des 5. Fingers, nur fehlt hier auch die zweite Phalanx.

An der rechten Hand ist im Gegensatz zur linken der vierte und fünfte Finger ganz normal gebildet, der Mittelfinger aber ganz so wie links verkümmert; zwischen ihm und dem Zeigefinger findet sich an der Palmarseite eine ganz breite flächenhafte Verwachsung beider Hautüberzüge, in deren Mitte ein pfefferkorngrosses Hauthöckerchen hervortritt. Von der Spitze dieses Höckerchens geht ein fadenartiger Gewebsstrang zum Endglied des Daumens. Der Zeigefinger der rechten Hand enthält nur zwei Phalangen; an Stelle des Nagelglieds findet sich nur ein kleiner, spitzkonischer Zapfen ohne deutliche Spur eines Nagelbettes. Der rechte Daumen hat nur eine Phalanx; an Stelle des zweiten Gliedes findet sich nur ein knochenloses Stück mit einer Andeutung eines Nagelbettes.

An den normal entwickelten Fingern reichen die Nägel bis zum freien Rand, während die Nägel an den sonst durchweg normal gebildeten Zehen hinter deren freien Enden noch ziemlich weit zurückstehen.

Das Abdomen ist normal gebildet; der Brustkorb ebenso, ziemlich gewölbt. Die Rippen sind sämmtlich vorhanden und wohl entwickelt. An den Schultern sind einige wenige Wollhärchen sichtbar. Der Hals ist äusserlich normal.

Sehr wesentliche und auffallende Veränderungen bietet jedoch der Kopf dar, sowohl in seinem Gesichts- als in seinem Schädeltheil. Was zunächst ersteren, den Gesichtstheil anlangt, so ist am auffallendsten ein Defect der rechten Hälfte der Oberlippe, welche einen ca. $^1/_2$ cm breiten Spalt zeigt, der etwa in der Richtung der späteren Schneidezähne verläuft und sich nach oben hin in einen unregelmässig rundlichen, etwas über Zwanzigpfennigstück grossen Defect der Weichtheile der untern äussern Seite der rechten Nasenhälfte fortsetzt. Die rechte und linke Nasenhälfte sind durch eine seichte Furche von einander geschieden. Die linke Nasenhälfte ist sonst normal gebildet, speciell sind auch schon die Nasenknorpel fühlbar. In der nach unten und aussen defecten rechten Nasenhälfte sind ebenfalls die Knorpel gebildet. Nach rückwärts von dem erwähnten Defect der rechten Nasenlochgegend ist die untere Muschel mit etwas gerötheter Schleimhaut sichtbar.

Die Augen sind sammt den Lidern normal gebildet, ebenso die Ohren, welche durchweg knorpelige Grundlage besitzen.

Der Oberkiefer ist völlig normal entwickelt, nirgends eine Spur von Spaltbildung; auch der weiche Gaumen mit dem Zäpfchen sind normal, ebenso die Zunge.

Der vordere Theil der Schädelkapsel ist in hohem Grade defect. Das Stirnbein fehlt so gut wie gänzlich. Nur die partes orbitales und die untersten Abschnitte der partes frontales sind ganz oder grösstentheils vorhanden. Im Bereich der knochenlosen Partie tritt nun der Schädelinhalt in Form einer sackartigen, mit weichen, unregelmässig rundlich gestalteten Massen gefüllten Ausstülpung hervor. Ueber dem grössten Theil dieses Prolapses des Schädelinhalts ist die mit schwarz gefärbten Kopfhärchen versehene Haut erhalten. An der Spitze des Prolapses hört sie jedoch mit einer scharfen Grenzlinie auf, um daselbst die nur von den Hirnhäuten bedeckten Gehirnmassen zum Theil frei hervortreten zu lassen. Das Bemerkenswertheste aber ist, dass an der ganzen hautlosen Partie des vorgetretenen Schädelinhalts sich das Amnion mit breiter Insertion rings am Umfang des Hautdefects ansetzt; die Stellen, an denen das Hirn im Bereich der erwähnten Partie frei hervortritt, sind offenbar durch Einreissen der Amnionverbindungen künstlich hervorgebracht. Die Seitenwandbeine und das Hinterhauptsbein scheinen grösstentheils resp. ganz vorhanden zu sein, genauer Aufschluss hierüber ist erst durch die weitere Untersuchung zu erwarten. Die Placenta, welche in dieser abnormen Weise mit der oberen Kopfhälfte verbunden ist, ist in allen Theilen normal gebildet, schwammig und gut entwickelt; sie bietet nirgends Knoten oder sonstige Veränderungen dar. Der Insertio marginalis der Nabelschnur ist bereits gedacht. Bemerkenswerth ist ferner noch, dass die Verwachsung der Kopfoberfläche mit dem Amnion dem Rand des Placentarkörpers, speciell auch der Insertio marginalis der Nabelschnur, sehr nahe liegt.

Die Abtrennung der Weichtheile des Schädels ist an den hinteren Theilen, wo die Knochen vorhanden sind, in gewöhnlicher Weise leicht auszuführen, während sie nach vorn zu deshalb immer schwerer wird, weil die dünne Haut an den knochenlosen vordern Regionen unmittelbar mit den Hirnhäuten verbunden ist, so dass man namentlich in Anbetracht der Erhaltung jener Verwachsung mit der Placenta nur den kleinern hintern Theil der Schädeloberfläche freizulegen im Stande ist. Der nunmehr gewonnene deutlichere Ueberblick über das Verhalten der Kopfknochen lässt im Allgemeinen die schon bei äusserer Palpation constatirte, fast vollständige Abwesenheit des Stirnbeins bestätigen. Allerdings finden sich noch an verschiedenen Stellen Reste dieses Knochens; so ist rechterseits eine schmale Spange der an das rechte Scheitelbein angrenzenden Partie

der Stirnbeinschuppe sowie die Pars orbitalis vorhanden; in der Mitte finden sich unregelmässig zackig nach oben begrenzte Reste der Pars nasalis. Linkerseits ist ein unregelmässig viereckiges Stück an der Grenze zwischen linkem Scheitel- und linkem Temporalbein erhalten, während die Pars orbitalis fast völlig fehlt. Die beiden Seitenwandbeine, Hinterhauptsschuppe, Temporal- und Jochbein sind in normaler Grösse und Form vorhanden. In der Medianlinie stehen die inneren Ränder der Parietalbeine etwa zwei Finger breit von einander ab.

Das Gross- und Kleinhirn ist in allen Theilen gut entwickelt, in den Seitenventrikeln findet sich beiderseits ein frischer Bluterguss.

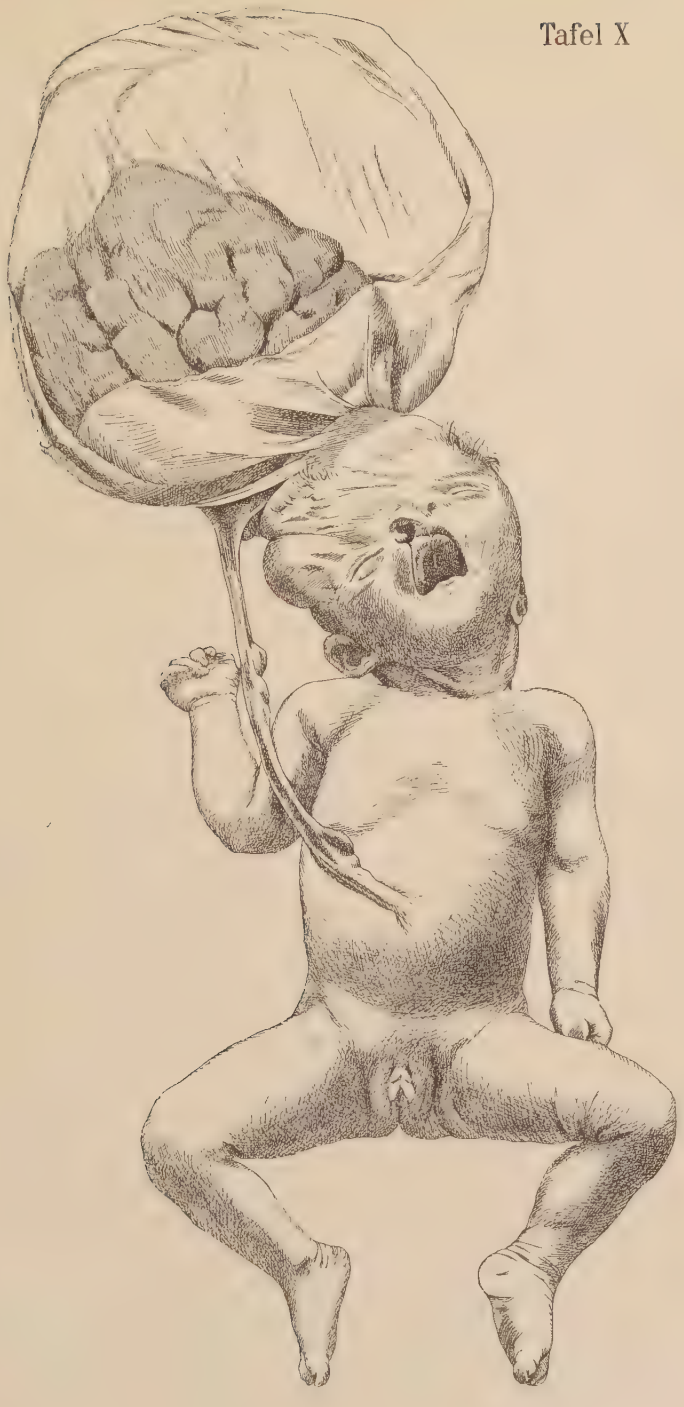
Epikrise.

Wir haben also einen Fötus vor uns, der eine Reihe von Missbildungen zeigt, die alle auf amniotische Verwachsungen zurückzuführen sind. Die verschiedenartigen Verstümmelungen und Defecte der Finger charakterisiren sich mit Sicherheit als durch Amnionverwachsungen hervorgerufen: sind ja doch an beiden Händen einzelne Finger durch fädige Stränge verbunden, die nur als amniotische Stränge zu deuten sind. Nur an der vorhandenen rechtsseitigen Lippenspalte fehlt ein deutlicher Hinweis auf dieselbe Entstehung. Um so charakteristischer ist der Befund am Schädel, der hauptsächlich die Veröffentlichung des Falles veranlasste. Während in den vielen bekannten Fällen, wo amniotische Verwachsungen als Ursachen von Missbildungen am Schädel mit mehr oder weniger Sicherheit angenommen wurden, eine Verbindung dieser Adhäsionen mit dem Amnion bei der Geburt nicht mehr vorhanden war, ist in unserem Fall eine breite, flächenhafte Verwachsung der Eihaut mit dem Schädeldach bei der Geburt erhalten geblieben, und zwar findet sich diese Verwachsung ganz in der Nähe der Placenta, so dass letztere hierdurch ziemlich straff an der Schädelwölbung fixirt erscheint. Die beigegebene Abbildung gibt hiervon ein anschauliches Bild.

Die Missbildung nun, die durch diese Verwachsung entstanden ist, wäre im vorliegenden Fall eine sog. Hemicephalie Hemikranie oder besser eine nur partielle Entwickelung der Schädelkapsel: das Stirnbein fehlt bis auf einige wenige Reste, während die Hinterhauptsschuppe und im vorliegenden Fall auch die Scheitelbeine gut entwickelt sind; dementsprechend ist auch die Hinterhauptsschwarte entwickelt und mit reichlichem Haarwuchs ausgestattet.

Die dieser „Hemikranie“ verwandte „Akranie“ unterscheidet sich von ihr wesentlich durch die Betheiligung der Wirbelsäule am Spaltungsprozess sowie namentlich auch durch die Spaltung und rudimentäre Entwickelung der Hinterhauptschuppe; auch sind die vorhandenen Reste der übrigen Schädelknochen bei der „Akranie“ viel schlechter ent-

Tafel X



wickelt wie bei der „Hemikranie“. Das Gehirn pflegt bei beiden Arten von Missbildung gar nicht oder nur in spärlichen Resten entwickelt zu sein; ganz selten liegen windungsreiche, nicht hydrocephalische Hemisphären der blossliegenden Schädelbasis auf. In der allgemeinen Pathologie von Perls-Neelsen (dritte Auflage, Seite 639) ist z. B. ein solcher Fall eines „Akranius“ mit windungsreichen Gehirnmassen abgebildet. Einen noch selteneren Befund bildet wohl unser Fall, wo bei ausgedehnter Defectbildung der häutigen und knöchernen Schädelkapsel ein in allen Theilen gut ausgebildetes nicht im geringsten Grade hydrocephalisches Gehirn vorhanden ist, das als einzige Abweichung von der Norm nur leichte Blutergüsse der Seitenventrikel zeigt, die wohl unzweifelhaft von der Geburt herrühren.

Ueber den Entstehungsmodus der Akranie und Hemikranie existiren verschiedene Anschauungen. Die Anschauung, Lebedeff's, (niedergelegt in Virchow's Archiv, Band 86, Seite 263), hat wenig Anhänger gefunden. Nach derselben soll Hemicephalie und Spina bifida auf in der frühesten fötalen Periode bestehender anormaler Krümmung des Medullarrohrs beruhen. Lebedeff sucht seine Theorie hauptsächlich durch Untersuchungen an Hühnerembryonen zu stützen; von menschlichen Föten beschreibt er nur einen, der für seine Erklärungsweise geeignet erschien; doch ist auch dieser Fall ein so eigenartiger, dass man ihn als typisch wohl nicht ansehen, jedenfalls keine neue Theorie damit begründen kann. Auch würden die Fälle, wo die Wirbelsäule unbetheiligt bleibt, dadurch nicht erklärt werden. Eine andere, früher fast unbestrittene Erklärungsweise für die Entstehung von Akranie und Hemikranie ist die durch Hydrops des Canalis cerebrospinalis. Besonders Förster hat diese Anschauungsweise in seinem Lehrbuch stricte durchgeführt. Die hier in Betracht kommenden Verhältnisse mögen durch einige entwicklungsgeschichtliche Daten kurz beleuchtet werden.

Die Medullarplatte, die Uranlage des Centralnervensystems, schliesst sich etwa in der zweiten Woche zu einem Rohr ab und zwar zuerst am obern Ende, aus welchem durch verschiedene Umbildungsprozesse allmählich das Gehirn mit seinen Theilen sich entwickelt. Anfangs besteht eine grosse Höhlung auch in diesem Theil des Medullarrohrs, die ganz allmählich durch die Grosshirnganglien von der Basis, durch den sich entwickelnden Hirnmantel von der Oberfläche her reduzirt wird. Später schliesst sich auch das Rückenmark zu einem Rohr; auch hier wird das Lumen der ursprünglich geräumigen Höhlung erst durch die Entwickelung der Nerven- und Gangliensysteme allmählich verringert.

Der Schädel geht aus den Urwirbelplatten hervor und ist zuerst häutig; seine Basis und einige kleinere seitliche Partien werden im 2. Monat knorpelig und verknöchern allmählich im 3. und 4. Monat; das Schädeldach und die grösste Partie der Seitentheile wird nie knorpelig, sondern beginnt

vom häutigen Stadium aus, am Beginn des 4. Monats, direct zu verknöchern. Auch die Wirbelsäule bildet sich aus den Urwirbelplatten, zuerst in häutiger Anlage; dann tritt Verknorpelung ein, die erst im 4. Monat vollendet ist. Wenn nun vor dem 4. Monat in den Hirnblasen oder im Rückenmarksrohr eine abnorme Flüssigkeitsansammlung stattfindet, sei es durch Entzündung oder durch Stauung oder durch hydropische Blutveränderung, so ist leicht einzusehen, dass dadurch die Wände der betreffenden Organe sowie der häutige Verschluss des Schädels und der Wirbelsäule aufs Aeusserste gedehnt werden müssen und schliesslich zerreissen können. Durch einen derartigen Prozess wären die verschiedenartigen Defectbildungen am Schädel und an der Wirbelsäule befriedigend erklärt. Diese Erklärungsweise wird durch verschiedene Beobachtungen gestützt. Experimentelles Material bringt besonders Dareste bei durch seine Beobachtungen an Hühnerembryonen. Er fand besonders bei nur partieller Erwärmung des Eies mangelhafte Gefässentwickelung in der Area vasculosa, Getrenntbleiben einzelner Blutinseln von einander und vom Herzen; als Folge dieser Störung stellte sich ein farbloses, wässeriges, an rothen Blutkörperchen armes Blut und allgemeiner Hydrops ein, der sich oft ganz besonders in den embryonalen Hirn- und Rückenmarkshöhlen entwickelte.

Weiterhin wird nicht selten bei menschlichen Neugeborenen reiner d. h. nicht mit Schädelspalte complicirter Hydrocephalus und Hydromyelus internus angeboren gefunden und zwar in dem Grad, dass die Hemisphären nur aus grossen, wassergefüllten Blasen bestehen, an deren Oberfläche sich eine spärliche Hirnschicht erhalten hat, oder wo nur der Dura mater kümmerliche, kaum erkennbare Reste von Hirnsubstanz anhaften. Nimmt man nun an, dass in manchen Fällen die Wasseransammlung in den embryonalen Höhlen noch frühzeitiger oder noch stärker erfolgt, als in den obigen Fällen, so können dabei leicht die wassergefüllten Blasen zum Platzen kommen und dadurch die Entwickelung der Deckknochen des Schädels gehindert werden. Erfolgt die Wasseransammlung zu einer Zeit, wo der obere Theil der Wirbelsäule noch nicht geschlossen ist, so wird auch ein Theil der Wirbelsäule klaffen und die hohe Spina bifida entstehen können.

Man sollte nun bei dieser Erklärungsweise annehmen, es dürften sich wenigstens hier und da in Fällen von Akranie an den Seitenwänden der Schädelbasis noch Fetzen der geborstenen Hirnblasen vorfinden, doch ist dies bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Ahlfeld führte als Analogon das Platzen der Allantoisblase an; auch hier ist kein so frühes Präparat bekannt, wo Reste der geborstenen Blase noch dem Rand anhaften.

Perls macht gegen die vorgetragene Anschauung vom fötalen Hydrops geltend, es müsste doch, wenn eine hydropische Ansammlung in der Schädelhöhle die Ursache der Akranie und verwandter Missbildungen wäre, durch den Druck der Flüssigkeit auf alle Theile der Schädelperipherie die Basis

des Schädels concav ausgehöhlt, zum mindesten abgeflacht sein; in Wirklichkeit sei sie aber meist stark convex, ja sogar winklig nach oben geknickt. Auch die vielfach der Schädelbasis eng anliegenden Rudimente der Schädeldeckknochen sprächen nicht für einen von innen nach aussen, sondern von aussen nach innen wirkenden Druck. Ahlfeld hält jedoch dem entgegen, alle diese Veränderungen an der Schädelbasis seien erst sekundär. Wenn die Schädelbasis nach Berstung der Hirnblase nicht mehr zum Wachsthum in die Breite genöthigt sei, wenn der Druck, der auf der Schädelbasis laste, plötzlich aufhöre, so müsse diese letztere eine ganz andere Form erlangen. Die Schädelbasis bleibe klein, der Mitteltheil der Schädelbasis buchte sich convex nach oben aus; es entstehe so ein starker Knickungswinkel zwischen Keilbein und Hinterhauptsbein.

Aber Perls führt gegen die vorgetragene Theorie der fötalen Hydrops noch weiter an das Vorhandensein compakter, windungsreicher, nicht hydrocephalischer Hemisphären auf der blossliegenden Schädelbasis; diese spreche „mit grösster Wucht“ gegen die in Rede stehende Erklärungsweise. Diesem Gegengrund verschliesst sich Ahlfeld nicht; er will jedoch alle diese letzteren Fälle als Ausnahmen betrachtet wissen, bei denen allerdings eine andere Ursache die Hauptrolle spielt, nämlich amniotische Abnormitäten, speciell Verwachsungen des Amnion mit der Schädeldecke. Und hiermit wären wir bei der dritten Theorie angelangt, die hauptsächlich von Dareste, Perls und Marchand verfochten wird. In einer Zeit, wo die Schädelwölbung noch häutig ist, oder sogar, ehe das Medullarrohr abgeschlossen ist, soll die Amnionskappe der Kopfbiegung der Embryo zu dicht aufliegen und so deren Ausbildung hindern.

Es ist nun wohl von Werth, im Sinne dieser letzterwähnten Theorie den beschriebenen Fall zu betrachten. Es ist zweifellos hier eine breite Verwachsung der Kopfkappe des Amnion mit dem Schädel vorhanden. Dieselbe hat zu einem gleichmässig abgerundeten Defect am Schädel geführt, und zwar zu einem Defect beider Stirnbeine bis auf einige spärliche Randpartien derselben. Es muss diese Verwachsung schon vor Abschluss der häutigen Schädelkapsel stattgefunden haben, denn da die Verwachsung keinerlei Druck auf das darunter liegende Gehirn ausübte, so dass sich dieses letztere ganz normal entwickeln konnte, so ist jede Druckwirkung ausgeschlossen, und es kann der Befund nur in dem Sinne aufgefasst werden, dass sich das Amnion auf die noch nicht geschlossene Schädelkapsel auflegte, mit ihr an den Rändern der noch vorhandenen Oeffnung verwuchs und so das Eintreten des häutigen Verschlusses sowie die Ausbildung der Knochen im Stirntheil des Schädels hinderte. Es wird wohl die Ausbreitung der Verwachsung am Beginn der Entwickelung eine weit ausgedehntere gewesen sein und sich an der Peripherie durch Dazwischentreten von Fruchtwasser allmählich gelöst haben. An diesen Stellen bildete sich die Haut

noch aus, doch kam es nicht mehr zur Entwickelung von Knochen. Wir haben also den seltenen Fall vor uns, dass sich eine sehr frühzeitige Verwachsung der Amnionkappe, die die Hälfte der Schädelwölbung umfasste, bis zur normalen Geburt am Ende der Schwangerschaft erhielt. Diese Verwachsung übte aber keinen Druck auf den Schädelinhalt aus und liess so die Entwickelung des Gehirns ungestört vor sich gehen. Was der Fall demonstrirt, ist also das Vorkommen ausgedehnter Verwachsung der Amnionkappe mit dem noch nicht geschlossenen Schädelgewölbe und die Möglichkeit der Entstehung abgerundeter Defecte durch dieselbe. Denn die Nichtentwickelung beider Stirnbeine bis auf einige spärliche seitliche Reste von deren Randpartien muss man doch einen abgerundeten Defect nennen. Man kann nun wohl zugeben, dass eine noch ausgedehntere Verwachsung auch vorkommen und auf ähnliche Weise wie hier selbst die Ausbildung des ganzen Schädelgewölbes hindern kann. Findet dabei ein Druck auf die Unterlage statt, — der in unserem Fall fehlte — so wird auch die Ausbildung des Gehirns nothleiden, respective verhindert werden.

Auch die Möglichkeit ist zuzugeben, die Ahlfeld anführt, dass nämlich das mit dem Schädelgewölbe verwachsene Amnion keinen Druck auf den Schädel ausübt, sondern im Gegentheil — vielleicht durch Dazwischendrängen von Fruchtwasser — einen Zug, der das Schädelgewölbe von der Schädelbasis abzerrt, so zur Entwickelung eines secundären Schädelhydrops und zuletzt zum Abreissen des Schädelgewölbes und zur Blosslegung der Schädelbasis im Sinne der Akranie führt[1].

Jedenfalls muss den Störungen in der Entwickelung des Amnion, die ja bei menschlichen Foeten sehr häufig vorkommen und ausserdem sich experimentell beim Thier sehr oft erzeugen lassen, eine grosse Rolle bei der Entstehung der Hemikranie und Akranie zuerkannt werden und es wird wohl das Richtigste sein, wenn man bei den genannten Missbildungen nicht nur foetalen Hydrops allein oder Amniondruck- u. Verwachsungen allein, sondern beide Erscheinungen gleichberechtigt als mögliche Entstehungsursachen von Akranie und Hemikranie anerkennt. Ob im einzelnen Fall eine derartige Missbildung der einen oder der andern Einwirkung ihre Entstehung verdankt, wird sich freilich nur selten mit Sicherheit entscheiden lassen[2].

---

[1]) Die Annahme, dass auf diese Weise die typische Akranie entsteht, wird in der nachfolgenden Arbeit von Fleischer mit, wie ich glaube, guten Gründen bestritten. *Baumgarten.*

[2]) Es muss dem hinzugefügt werden, dass Fälle von Akranie (typische Kraniorachischisis) vorkommen, welche sich weder auf die eine noch auf die andere der beiden oben genannten Theorien zurückführen lassen, wie z. B. der von Fleischer in der nachfolgenden Abhandlung beschriebene und erörterte bezügliche Fall beweist. In derartigen Fällen wird man nicht umhin können, auf primäre Wachsthumsstörungen der embryonalen Anlage als Ursache zu recurriren. *Baumgarten.*

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. von Baumgarten für die Anregung zu vorliegender Arbeit und die gütige Unterstützung bei derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichniss.

Ahlfeld, Die Missbildungen des Menschen I., II. Theil. Leipzig 1889, 1892.
Baake, John, Ein Fall von Hydrencephalocele mit amniotischen Verwachsungen [Inaug.-Diss.]. Königsberg i. Pr. (Präside Dohrn) 1889.
Dareste, Recherches sur la production artificielle de monstruosités. Paris 1877.
Förster, Missbildungen des Menschen 2. Aufl. 1865.
Lebedeff: Virchow's Archiv Bd. LXXXVI, p. 263.
Perls-Neelsen, Allgemeine Pathologie 3. Aufl. Stuttgart 1894.
Spring, Monographie de la hernie du cerveau. Bruxelles 1853.

Ueber einen Fall von Akranie mit Amnionverwachsung und seitlicher Nasenspalte, und über einen Fall von Nothencephalie.

(Ein Beitrag zur Theorie der Hemicephalie.)

Von

Dr. Bruno Fleischer

aus Stuttgart.

Hierzu Tafel XI und XII.

Zwei in der Tübinger pathologischen Sammlung sich befindende Fälle von Akranie schienen durch ihr abweichendes Verhalten von der gewöhnlich beobachteten Form derselben geeignet, einen Beitrag zur Klärung der noch strittigen Ansichten über die Entstehung der Hemicephalie zu liefern. Herr Prof. Dr. v. Baumgarten hatte die Güte, mich zu einer genauen Untersuchung dieser Fälle anzuregen und mir dieselben zur Beschreibung und Veröffentlichung zu überlassen.

Im ersten Fall handelt es sich um eine Missgeburt, die von Herrn Dr. Schiler in Calw beobachtet und von Herrn Dr. Münzinger in Metzingen im Febr. 1896 dem pathologischen Institute überwiesen wurde.

Die Anamnese ergab:

Es handelte sich um einen zweiten Zwilling, der aus Querlage durch Kunsthülfe leicht zu Tage gefördert wurde. Der andere Zwilling zeigte keine Abnormitäten, starb bald nach der Geburt; er soll nicht ausgetragen gewesen sein.

Die Eltern sind kräftige Leute; die Mutter hat schon 5 oder 6mal durchaus gesunde Kinder geboren. Die Schwangerschaft zeigte nichts Abnormes.

Die Section ergab:

Ca. 41 cm lange Frucht weiblichen Geschlechts mit wohlausgebildeten Extremitäten; Nägel an den Fingern und Zehen, ebenso die Ohrknorpel gebildet.

Nieren, Milz, Leber, Darm bieten keine Abweichungen vom normalen Verhalten.

Brusthöhle: Thymus stark entwickelt, nimmt das ganze vordere Mediastinum ein. Die Lungen sind zurückgesunken, nur an den Rändern spurenweise lufthaltig.

Herz normal gebildet, von normaler Grösse und Form.

Die Beschreibung des Kopfes wurde genauerer Untersuchung überlassen. Diese ergiebt nun:

Der Hals ist normal ausgebildet, der Kopf articulirt in normaler Weise mit der Halswirbelsäule.

Ein knöchernes Schädeldach ist nicht vorhanden. An Stelle desselben findet sich eine häutige Blase von annähernd denselben Dimensionen, eher etwas grösser, wie das normale Schädelgewölbe. Die Blase hat eine derbe, pergamentartige Wand mit im Allgemeinen glatter Oberfläche.

Auf dieser sind Verzweigungen von Gefässen zu sehen; und zwar scheinen dieselben verschiedenen Systemen anzugehören; man sieht breitere und ausserdem viel feinere Gefässe. Von den ersteren, ca. 3-4 mm breit, lassen sich zwei Stämme unterscheiden, die beide rechts und links, etwa an der Stelle der normalen Art. mening. med., am Rand der an die Basis der Blase angrenzenden äusseren Haut entspringen, dann medianwärts und nach hinten verlaufen und etwa 5-6 cm oberhalb der Nasenwurzel in einander übergehen. Von dem rechten Gefäss zweigt noch ein stärkerer Ast etwas rechts von der Medianlinie nach hinten ab und verzweigt sich auf der hinteren Fläche der Blase.

Die andere Art der Gefässe sind feine Verzweigungen, die sich auf der ganzen Oberfläche vorfinden. Besonders zahlreich finden sie sich in der Umgebung der oben beschriebenen Stämme der breiteren Gefässe.

Die Blase selbst ist ziemlich schlaff, es lassen sich mit dem Finger bequem Falten aufheben; sie enthält eine deutlich fluctuirende, hin- und herschwappende Flüssigkeit.

Von der Mitte der hinteren Hälfte der Blase hängt nun ein membranöser Strang von ca. 10 cm Länge herab. Der Strang lässt sich an seinen beiden Enden, dem freien und dem der Blase anhaftenden, auseinanderfalten zu einer ganz dünnen, durchsichtigen, leicht gefältelten, gefässlosen Membran. Der mittlere Theil ist etwas derber, wie zusammengerollt, lässt sich nicht auseinanderfalten. Die Ansatzlinie des Strangs an der Blase bildet ungefähr einen nach rechts hin offenen Halbkreis von ca. $1^1/_2$ cm Durchmesser und 6 cm Umkreis. Und zwar geht hier die Membran des Strangs über in eine an der Oberfläche der Blase festhaftende Membran von derselben Beschaffenheit. Bei Anspannung des Strangs hebt sich die Membran von der Oberfläche ab und es spannen sich radienförmig über die Oberfläche der Blase verlaufende Falten an. Die Membran lässt sich bequem von der Oberfläche ein Stück weit abziehen.

Das hinter der Ansatzlinie des Strangs, gegen die Wirbelsäule zu gelegene, etwa dreieckige Segment der Blase, an der Stelle und in der Form der hier normalerweise vorhandenen Hinterhauptschuppe und in Bezug auf das Gehirn etwa dem normalen Kleinhirn entsprechend, ist in seiner Oberfläche mehr unregelmässig, mit einzelnen kleineren blasigen Ausstülpungen versehen, die sich bei Druck auf den vorderen Theil der Blase ausbuchten.

Die normale Haut des Gesichts und die noch vorhandene behaarte

Kopfhaut setzt sich scharf mit kleiner Niveaudifferenz von der Blase ab, jedoch continuirlich in diese übergehend. Sie unterscheidet sich scharf von der Oberfläche der Blase: diese zeigt eine gelbliche Farbe, ist von pergamentartiger Consistenz, während die normale Haut die gewöhnliche grauweisse Farbe und den gewöhnlichen Turgor zeigt.

Die Linie, in der sich die Blase von der Haut absetzt und die eine stärkere Pigmentation zeigt, verläuft vom linken Ohr ca. zwei Finger breit über diesem nach hinten und abwärts bis zu einem Punkt ungefähr in der Medianlinie, der annähernd in einer Ebene mit dem unteren Rand des Ohrläppchens und dem Kinne liegt. Sie steigt dann von der Mittellinie an wieder aufwärts bis zu zwei Finger über dem rechten Ohr und verläuft dann annähernd horizontal bis $^1/_2$ Finger breit über der Nasenwurzel und geht dann in einem nach unten convexen Bogen wieder zum Ursprungspunkt zurück.

Im Allgemeinen entspricht diese Linie auch dem freien Rand der durchzufühlenden Knochen mit zwei Ausnahmen: hinten reicht die normale behaarte Kopfhaut, ungefähr in Halbmondform, etwa 1 cm über den Knochenrand hinüber, so dass die Trennungslinie zwischen Haut und Blase einen stumpferen Winkel bildet als der Knochenrand. Andererseits reicht der Knochenrand über die Trennungslinie hinaus an einer circumscripten Stelle über dem linken Auge. Die Linie steigt hier, wie schon oben gesagt wurde, in einem nach unten convexen Bogen nach aufwärts. In der Mitte dieses Bogens, gerade über dem linken Auge macht sie nun noch eine Ausbiegung nach unten, so dass eine annähernd rechteckige Fläche von ca. 2 cm Länge und 1 cm Breite von normaler Haut frei ist, wo noch die gelbliche Haut der Blase zu Tage liegt. Darunter findet sich noch Knochen, in Form eines dünnen Blättchens. Die darüber liegende gelbliche Membran ist reichlich mit kleinen Gefässen durchsetzt und an dem Knochen fest adhärent. Der Rand der normalen Haut bildet in seiner nach rechts zu gelegenen Hälfte des Rechtecks eine eigenthümliche Zeichnung von parallel nebeneinander stehenden Leistchen mit kleinen seitlichen Ausbuckelungen, ganz wie die Zeichnung der Meibom'schen Drüsen im Tarsus. Das Knochenblättchen ist übrigens sehr leicht beweglich, indem es mit dem lateralen Theil des linken Stirnbeins gar nicht in Verbindung steht; dieser laterale Theil desselben ist überhaupt vom medialen getrennt, so dass eine Spalte im Knochen vom Orbitalrand nach aufwärts zieht. Diese Spalte nimmt einen grossen Theil des Supraorbitalrandes ein. Nach medialwärts hängt das Blättchen mit dem Rest von Stirnbein, der an der Nasenwurzel befestigt ist, zusammen.

Was die Reste der übrigen Knochen des Schädeldachs betrifft, die im Allgemeinen dünn zu sein scheinen und leicht beweglich sind, so ist von denselben noch vorhanden: von der squama ossis occipitis nur die unteren

lateralen Theile desselben; der mittlere Theil fehlt, so dass das foramen occipitale magnum nach hinten gespalten erscheint. Zwischen den beiden lateralen Theilen des Hinterhauptbeins ist der erste Halswirbel mit seinen Querfortsätzen zu fühlen. Von den beiden Scheitelbeinen sind die untersten Theile erhalten, in der Breite von ca. 1 Finger. Ihre Stellung ist annähernd so, dass, wenn man die Scheitelbeine vervollständigt denkt, die normale Schädelwölbung zu Stande käme. Von den Stirnbeinen sind nur kurze über dem Orbitalrand gelegene Partieen erhalten. Die Verhältnisse am linken Stirnbein sind oben erwähnt.

Ausser diesen Anomalien im Aufbau des Schädels finden wir dann noch eine auffallende Spaltbildung im Gesicht:

Die Nase liegt annähernd platt im Gesicht. Ein deutlicher Nasenrücken ist nicht vorhanden. Das linke Nasenloch und die linke Nasenhöhle scheinen normal entwickelt zu sein. Dagegen finden wir an Stelle des rechten Nasenlochs eine nach oben ziehende Spalte. Die rechte Seite der Nase ist nach oben verzogen, so dass auch der untere Rand der Spalte höher liegt als der des linken Nasenlochs. Die Spalte zieht an der lateralen Grenze der Nase schräg nach oben, geht jedoch nicht in den inneren Augenwinkel der rechten Lidspalte über, sondern zieht median an ihm vorbei und endigt dann sofort, ca. $1^1/_2$ cm oberhalb ihres Beginnes. Der mediale Rand der Spalte ist etwas aufgeworfen, wie die Ränder eines Nasenloches, er flacht sich dann nach oben zu ab und geht schliesslich am oberen Ende über in einen Wulst, der sich in die Tiefe der Spalte nach rechts oben hin verliert. Dieser Wulst trägt eine kleine mit Härchen besetzte Oeffnung. Dieselbe steht in Verbindung mit einer ausserhalb der Spalte, in der normalen Haut ca. 1 cm senkrecht über dem rechten inneren Augenwinkel gelegenen Oeffnung: Eine in die ersterwähnte Oeffnung eingeführte Sonde geht in dem erwähnten Wulst nach aufwärts und kommt durch die zweite Oeffnung wieder zum Vorschein. Lateral von dem Wulst setzt sich die Spalte noch eine kleine Strecke weiter fort und scheint dann blind zu endigen. Durch die Spalte ist die rechte Nasenhöhle eröffnet. Im Inneren der Spalte ist ein mit Schleimhaut überzogener muschelartiger Vorsprung zu sehen, annähernd parallel der Medianebene verlaufend.

Beide Lidspalten sind normal ausgebildet: ein Querschnitt beider oberen Lider zeigt, dass in beiden sämmtliche normale Bestandtheile, insbesondere der Tarsus, erhalten ist. Der rechte Bulbus ist normal, während der linke einen zusammengefallenen oder rudimentären Sack am Boden des Conjunctivalsacks darstellt.

Die übrigen Theile des Gesichts sind normal.

Die mikroskopische Untersuchung der den Meibom'schen Drüsen ähnlichen Leistchen am Hautrand über dem linken Auge ergiebt, dass in demselben wirklich solche Drüsen enthalten sind, ausserdem Knorpel und Muskelsubstanz.

Auf Eröffnung der Blase auf dem Schädel wurde verzichtet, um eine Zerstörung des Präparates zu vermeiden und da von derselben kein wesentlicher Aufschluss zu erwarten war. Eine Punction mit der Pravazspritze ergab: Es lässt sich nur wenig trübe Flüssigkeit von gelblich weisser Farbe ausziehen, da sich die Kanüle der Spritze mit weichen, gelb-braunen, bröckligen Massen verstopft. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die krümlichen Massen aus fettig körnigem Detritus mit Fettsäurenadeln bestanden.

Ferner wurde eine mikroskopische Untersuchung der Membran, die den von der Schädelblase herabhängenden Strang bildet, vorgenommen. Eine Betrachtung der in Kernfärbemitteln tingirten Membran von der Fläche und an Querschnitten ergab, dass sie aus einer bindegewebigen Unterlage mit einzelnen spindelförmigen Zellen und einem einschichtigen Plattenepithel bestand; die polygonalen Epithelzellen zeigten rundliche Kerne und deutliche Zellgrenzen; die bindegewebige Schicht nahm an Dichte gegen das Epithel hin zu.

Es handelt sich in unserem Fall also um eine Missbildung, die neben normaler Ausbildung des Rumpfes und der Extremitäten wesentliche Anomalien des Schädels zeigt.

Zweifellos handelt es sich um eine Form der „Akranie". Unter vollständiger Akranie versteht man das Fehlen sämmtlicher Deckknochen des Schädels. Eine solche totale Akranie liegt in unserem Falle nicht vor; es sind noch erhalten Theile der Scheitelbeine und die Squama der Schläfenbeine. Ueberhaupt weicht unser Fall von dem bekannten typischen Bild der Akranie (oder Hemicephalie), verbunden mit Anencephalie und auch von dem Bild der Hemikranie „mit entwickelten vorderen oder hinteren Partien des Schädeldachs und meist bedeutenderen blasigen Gehirnresten" (Ahlfeld) in manchen Punkten ab.

Zunächst haben wir, wie gesagt, keine totale Akranie, aber auch keine typische Hemikranie, indem sowohl die vorderen als die hinteren Partieen des Schädeldachs fehlen und nur die seitlichen mehr als gewöhnlich entwickelt sind. Der markanteste Unterschied besteht aber darin, dass die Basis cranii nicht frei liegt, dass sich vielmehr von ihr oder vielmehr als Fortsetzung der noch bestehenden seitlichen Wände des Schädels eine häutige, mit einer flüssigen Masse gefüllte Blase erhebt, mit Dimensionen, die ungefähr der normale Schädel haben würde. Ferner ist der Hals gut ausgebildet, ohne lordotische Krümmung, der Kopf leicht beweglich. Eine weitere Eigenthümlichkeit bildet die Spalte im Gesicht.

Was nun die Zusammensetzung dieser Blase betrifft, so sei an den oben genannten Strang, der von der Blase herabhängt, erinnert. Dass dieser Strang ein Theil der Wand der Blase sei, der von dieser losgerissen worden wäre, dagegen spricht zunächst, dass ein Defect in der Bedeckung

der Blase nicht vorhanden ist; ferner das mikroskopische Verhalten. Hätten wir es nämlich mit einer etwa durch hydrocephalische Ausdehnung stark modificirten Cutis zu thun, so wäre an sich schon unwahrscheinlich, dass die äussere Haut in dieser Weise modificirt würde; irgend welche charakteristische Bestandtheile der Haut müssten sich doch wohl erhalten haben, wie Haare, Drüsen, Gefässe. Ausserdem ist eine derartige Modification auch bei stärkstem Hydrocephalus internus nicht beobachtet worden. Ganz unvereinbar damit ist aber der plötzliche Uebergang der normalen Haut in die Wand der Blase.

Ferner liesse sich daran denken, dass es sich um abgerissene Hirnhäute handelte. Die Dura hat an ihrer Innenseite, die Arachnoïdea an ihrer Aussenseite, gegen den Subduralraum zu, einen Endothelbelag. Doch würden die Zellgrenzen eines derartigen Endothelbelags, mit einfacher Haemotoxylinfärbung behandelt, wie es geschehen ist, lange nicht so deutlich hervortreten, wie es in unseren Präparaten der Fall war; auch hätten wir es dann mit mehr länglichen Zellen zu thun gehabt. Ausserdem spricht die Gefässlosigkeit der Membran entschieden dagegen.

Das mikroskopische Bild der Membran entspricht nun aber fast vollständig dem Verhalten des Amnions: einschichtiger Belag von Epithelzellen mit bindegewebigem, allmählich gegen das Chorion zu lockerer werdendem Substrat, ohne Gefässe. Allerdings finden sich beim normalen frischen Amnion mehr kubische Epithelzellen, doch lässt sich denken, dass die Zellen durch Zug oder Druck abgeplattet wurden. Ausserdem entspricht aber auch das makroskopische Bild vollständig dem des Amnions: eine gefässlose, ganz dünne, zarte, durchsichtige, leicht gefältelte Membran! Auch macht das sich allmählich verbreiternde freie Ende des Strangs ganz den Eindruck, als ob es von der grossen Eiblase abgerissen sei.

Wir können somit wohl mit Sicherheit annehmen, dass der Strang aus Amnion besteht. Wir müssen dann annehmen, dass die Kopfkappe des Amnions mit dem Kopfende der Frucht flächenhaft verwachsen und die Verbindung mit dem übrigen Amnion während der Geburt zerrissen ist. Die Absatzlinie zwischen Haut und Blase würde die Grenze der amniotischen Verwachsung angeben. Dass bei Zerreissung der Verbindung mit dem übrigen Amnion die Fetzen nicht an jener Linie hängen geblieben sind, wir vielmehr einen von der Mitte der Blase ausgehenden Strang vor uns haben, kann so erklärt werden, dass nach der Verwachsung bei der späteren Ausdehnung der Amnionhöhle sich das Amnion an der Anhaftungslinie am Schädel umgeschlagen hat und dass die so zusammentreffenden bindegewebigen Schichten mit einander verwachsen sind. So musste dann die Verbindung des Amnions der Eiblase mit dem am Schädel anhaftenden Amnion eine strangförmige werden. Für diese Erklärung spricht auch die Art des Strangs, der sich an seinen Enden zur Membran entfalten lässt, in seiner

Mitte dagegen einen derberen, wie zusammengerollten Strang darstellt. Ferner lässt sich eine Bedeckung der eigentlichen Blasenwand mit einer besonderen feinen Membran, die sich bei Anspannung des Strangs in Falten eine Strecke weit aufhebt, deutlich erkennen.

Woraus besteht nun die Blase?

Amniotische Verwachsungen, insbesondere flächenhafte, um welche es sich in unserem Fall ja handeln muss, können nur zu Stande kommen zu einer Zeit, in der das Amnion dem Embryo ziemlich dicht anliegt und auch noch keine äussere Haut gebildet ist. Die Bildung des Amnions ist wahrscheinlich in der zweiten Woche schon vollendet und liegt dieses um diese Zeit dem Embroynalkörper fast vollständig an. Um diese Zeit erfolgt nun auch der Schluss des vorderen Endes der Medullarplatte zum Rohr und sofort wachsen die Kopfplatten, die vordersten Theile der Urwirbelplatten des Mesoderms, sehr rasch um das Rohr herum, zwischen dieses und das abgelöste Hornblatt. Diese Schicht von Mesoderm „sondert sich dann später in die Hirnhäute und eine Gewebsschicht, welche zur Grundlage der Schädelkapsel wird und den Namen des häutigen Primordialcranium erhalten hat“ (Hertwig). Um diese Zeit also müssen wir die Verklebung mit dem Amnion annehmen. Die Folgen derselben sind, dass die Bedeckungen des Kopfes ihre normale Entwickelung nicht erreichen können. Sie gehen ganz zu Grunde oder bilden sich nur unvollkommen aus; ebenso leidet die Anlage des Gehirns (Marchand).

Von den Bedeckungen des Schädels sind in unserem Falle übrig geblieben: vielleicht Reste des Hornblatts, das mit dem Amnion innig zu einer Membran verwachsen ist. Ausgeblieben ist die Umwandlung des häutigen Primordialschädels in Knochen. Wie verhält es sich nun mit den Gehirnhäuten?

Wir haben als Wand der Blase eine pergamentartige derbe Haut, die ganz dem Bild der Dura mater entspricht. Nur fehlt jede Spur einer Theilung in zwei Hälften, der Ausbildung einer Falx und des Sinus longitudinalis. Wir müssen das auf die Einwirkung der Verwachsung zurückführen, wie dies unten gezeigt werden soll.

Dass wir es wirklich mit Dura zu thun haben, dafür scheint auch das Verhalten der breiteren und feineren, auf der Oberfläche der Blase sichtbaren Gefässe zu sprechen, die in der Hauptsache ausgehen von zwei symetrisch rechts und links in der Gegend der normalen Art. meningea media gelegenen Stämmen. Wir haben in dieser Gegend nun normalerweise ausser der Arteria und den Venae mening. med. noch einen entsprechend dem vorderen Ast der Art. mening. med. verlaufenden Sinus, den Sinus sphenoparietalis oder Breschet'schen Sinus, der nach unten übergeht in den Sinus alae parvae. Vielleicht dürfen nun die genannten auffallend breiteren Gefässe als dieser Sinus angesehen werden und die feineren

Verzweigungen als die Aeste der Vena oder auch der Art. mening. med. Dass die beiden breiteren Gefässe abnormerweise in einander übergehen und auch ein Zweig nach hinten abgeht, dürfen wir wohl auf die veränderten Verhältnisse beziehen, umsomehr als vielleicht der nach hinten ziehende Ast als vicariirend angesehen werden darf für den Sinus longitud., indem er die geringe Blutmenge, welche diesem aus der Dura zukommt, aufnahm.

Immerhin kann dies nur eine Vermuthung sein, umsomehr als wir Gefässe in ähnlicher Lage sowohl auf der Aussenseite des Schädels als auf der Gehirnoberfläche finden, nämlich die Vasa temporalia und die Artt. fossae Sylvii mit den zugehörigen Venen. Die ersteren können wir aber sofort ausschliessen, da bei Nichtentwickelung der äusseren Bedeckung an eine Entwickelung der zugehörigen Gefässe nicht zu denken ist. Auch die Möglichkeit von cerebralen Gefässen ist auszuschliessen, da dann die Verwachsung mit dem Amnion vor der Bildung der Kopfplatten zu Stande gekommen oder die Dura wieder zum Schwund gekommen sein müsste, was beides unwahrscheinlich ist, ersteres weil das alleinige Bestehen der Gehirnblase nur ganz kurze Zeit oder vielleicht gar nicht vorkommt und auch dieses Bläschen zu zart wäre, um den Druck des Amnions auszuhalten, letzteres, weil nicht abzusehen wäre, warum das zarte Bläschen die Gewalt ertragen hätte, wenn die Dura dadurch zum Schwund gekommen wäre.

Wir können also wohl mit Sicherheit sagen, dass der häutige Sack, der jene Blase zusammensetzt, in der Hauptsache aus Dura besteht. Ob eine Differenzirung der Hirnhäute in Pia und Arachnoïdea eingetreten ist, lässt sich bei der Nichteröffnung der Blase nicht bestimmen, ist bei der Nichtentwickelung des Gehirns auch unwahrscheinlich.

Wie verhält es sich aber nun mit diesem?

Die Verbindung des Primordialschädels mit dem Amnion müsste, wenn die Kopfkappe des Amnions in der Grösse verbliebe, wie sie zur Zeit der Verwachsung ist, bei dem Wachsthum der Frucht einen Druck auf das vordere Ende derselben ausüben. Nun vergrössert sich aber die Amnionhöhle unter Abscheidung des Fruchtwassers mächtig. Dadurch muss eine Zerrung an den Rändern der Anheftung stattfinden. Ist diese nur eine kleine, so wird der Schädel nach dieser Richtung hin ausgezogen werden, ist sie eine grosse, flächenhafte, wie in unserem Fall, so wird eine Vergrösserung der Schädelhöhle selbst die Folge sein müssen; dadurch entsteht ein wässeriger Erguss in die Gehirnblasen, ein secundärer Schädelhydrops (Ahlfeld), der die Ausbildung des Gehirns verhindert. Bei dem andauernden Zug nach Aussen wird auch die Einstülpung einer Falx, die Ausbildung von Hemisphären, verhindert werden.

Dies entspricht ganz dem Bild unseres Falles: einer mit Flüssigkeit gefüllten einfachen Blase ohne fühlbare Gehirnmassen; die bröckeligen, als

Detritus sich darstellenden Massen dürfen wir wohl als Reste der durch Erguss zerstörten, rudimentären Gehirnsubstanz ansehen.

Dass wirklich ein Zug stattgefunden hat, der die Nichtausbildung der Hemisphären und den hydropischen Erguss erzeugt hat, dafür haben wir auch noch andere Anzeichen. Es wurde oben ausgeführt, wie der Umstand, dass der Strang von der Mitte des Schädels ausgeht mit Hilfe der Annahme einer solchen Zugwirkung zu erklären ist. Wir haben aber noch ein weiteres Anzeichen, nämlich die Spaltbildung im Gesicht.

Dieselbe ist keine der gewöhnlichen Gesichtsspalten, die durch Nichtverschluss von im fötalen Leben bestehenden Spalten entstehen, sei es aus primärer Wachsthumshemmung, sei es durch mechanische Momente (Einlagerung von Amnion). Um eine solche kann es sich in unserem Fall nicht handeln, denn es besteht im Verlauf der vorliegenden Spalte überhaupt keine fötale Spalte. Wir sind also auf eine Entstehung der Spalte durch Zug der Amnionverwachsung angewiesen. Thatsächlich macht bei näherer Betrachtung die Spalte ganz den Eindruck, wie wenn von obenher eine ziehende Gewalt das normale runde Nasenloch nach oben hinaus gezogen hätte. Was die mit der Spalte durch einen Gang in Verbindung stehende Oeffnung über dem rechten Augenwinkel zu bedeuten hat, ist nicht klar. Da im Bereich der Spalte auch die Knochen fehlen, so liesse sich denken, dass der Zug eingewirkt hat zu einer Zeit, in der die Knochen des Visceralschädels noch nicht oder nur häutig gebildet waren. In diese Zeit fällt nun ja auch die Amnionverwachsung,

Diese Spaltbildung scheint sehr selten zu sein. In einer in den Beiträgen von Ziegler (Bd. VI, 1889) veröffentlichten Arbeit von Kindler über eine derartige linksseitige Nasenspalte führt der Autor an, dass bis dahin überhaupt nur 3 Fälle veröffentlicht waren, von Broca, Thomas und Bidlot. In den Verhandlungen der D. G. f. Ch. XIII. Congress 1884 I berichtet Madelung über operative Beseitigung einer ähnlichen Spalte, die übrigens nur eine dreieckige Verlängerung des Nasenlochs nach oben bei einem gesunden Mann darstellte. Eine weitere ähnliche Spalte ist in der voranstehenden Arbeit von Mahler beschrieben, die einen Fall von Amnionverwachsung mit Erhaltung des Zusammenhangs zwischen der Verwachsung und der Placenta aus behandelt. Auch in diesem Fall ist die Zugwirkung, welche das Amnion ausübt, in der der Arbeit beigegebenen Abbildung deutlich zu sehen, indem alle Weichtheile nach der Anhaftungsstelle des Amnions zu verzogen sind.

Schliesslich darf vielleicht noch die Verlagerung eines Theils des linken Tarsus — denn als solchen müssen wir wohl die oben geschilderten verlagerten entsprechend gestaltete Gewebspartien ansehen — nach oben bis in die Gegend der Haargrenze als ein Beweis für den stattgehabten Zug angesehen werden. Die in dem verlagerten Stück beobachtete Muskel-

substanz dürfte wohl dem Levator pulpebrae sup. angehören, der mit dem Tarsus eine ähnliche Verlagerung erlitten hätte, umsomehr, als das Dach der Augenhöhle, von der der Muskel entspringt, ja überhaupt nur mangelhaft gebildet ist.

Wir haben in unserm Fall also vor uns eine Missbildung, bei der durch amniotische Verwachsung die Bildung des Schädeldachs verhindert und durch den amniotischen Zug die Bildung des Gehirns unmöglich gemacht wurde, an dessen Stelle eine aus Dura bestehende, mit hydropischer, Gehirnreste enthaltender Flüssigkeit gefüllte Blase getreten ist, eine Missbildung, bei der der amniotische Zug ferner zu einer seitlichen Nasenspalte und Verlagerung eines Theils des Tarsus geführt hat.

In der reichhaltigen Literatur über Missbildungen mit fehlendem Schädeldach waren nur wenige ähnliche Fälle zu finden. Im Allgemeinen wird in den einschlägigen Publicationen, wenn überhaupt etwas mehr als die nackte, mit ganz geringen Resten bedeckte Schädelbasis vorhanden war, von viel kleineren blasigen Gebilden gesprochen, besonders bei Hemikranie. Von Amnionresten ist meist nicht die Rede, die häutigen Reste werden als Reste der Gehirnhäute gedeutet.

Aehnliche Fälle sind folgende:

Ein von Tiedemann veröffentlichter Fall: Fehlendes Schädeldach, grosse, häutige mit Flüssigkeit gefüllte Blase, deren Wand besteht aus Resten der äusseren Haut, feiner Membran und Dura.

Zwei Fälle aus dem Breslauer path. Institut, abgebildet von Marchand in Eulenburg's Realencyclopädie, mit Amnionverwachsungen:

In dem einen, von Barkow mitgetheilten Fall hängen rings um die Trennungslinie zwischen normaler Haut und dem anstatt der Schädeldecke vorhandenen Hirnwulst amniotische Fetzen herab.

Der Hirnwulst ist übrigens stellenweise noch mit normaler Haut bekleidet, die Schädeldecke fehlt ganz. Ausserdem finden sich ausgedehnte Spaltbildungen im Gesicht.

Im zweiten Fall handelt es sich um breite amniotische Verwachsung nahe der Placenta; fehlendes Schädeldach, an Stelle desselben Gehirnwulst, Spaltbildung im Gesicht.

Aehnliche Fälle bildet auch noch Ahlfeld (Missbildungen des Menschen, Tafel XXV Fig. 12 und Fig. 4) ab, ebenfalls mit Spaltbildungen im Gesicht.

Fall von John Baake (Königsberger Dissertation 1889); Hydrencephalocele mit amniotischen Verwachsungen.

Ausserdem wurden die einer Schädeldecke entbehrenden Missbildungen des pathologischen Instituts und der mir durch die Güte des Herrn Prof. Dr. Froriep zur Verfügung gestellten anatomischen Sammlung mit unserem Fall verglichen. Die Durchsicht ergab:

	im patholog. Institut	in der anatom. Sammlung
Typische Anencephalie mit Rachischisis	2	4
ohne Rhachischisis	3	6
Hemikranie mit erhaltener vorderer Schädelpartie, grösseren häutigen Gehirnresten im Nacken und auch Rachischisis	2	4

Ferner fanden sich in der Sammlung des pathologischen Instituts:

Ein Fall von amniotischer Verwachsung, die mit der Placenta zusammenhängt, in der vorderen Schädelpartie mit Defect in dieser und Vorfall von Gehirnwasser, ausserdem rechtsseitige Nasenspalte (von Mahler veröffentlicht, s. voranstehende Mitth.).

Ein Fall von Hemikranie: es sind noch erhalten Theile der Hinterhauptschuppe und der Scheidelbeine. Am Rande des Defects hängen häutige Fetzen in 2 Lagen herab: die äussere zarte Membran giebt das mikroskopische Bild des Amnions, die innere Haut ist derb, fascienartig, wohl als Dura aufzufassen. Die Schädelbasis ist normal, in ihr sind die Nervenstümpfe erhalten. Von Gehirn ist nichts vorhanden, dasselbe scheint entfernt worden zu sein, es lässt sich daher leider nicht sagen, was davon erhalten war. Ausserdem beiderseitige Lippen- Kiefer- Gaumenspalte, pedes et manus valgi.

In der anatomischen Sammlung:

Ein Fall eines Fötus im 5.-6. Monat, der eine amniotische Verwachsung (Zusammenhang mit der Placenta) über der Stirngegend trägt; knöchernes Schädeldach fehlt, dagegen ist der normale Hautüberzug erhalten. Gesichts- und Kieferspalte.

Ein Fall mit Defect im Schädeldach: erhalten die unteren Theile der Deckknochen. Auf der Schädelbasis eine zerrissene häutige Blase mit äusserer feiner, amnionähnlicher Membran, innerer derberer fascienähnlicher Haut. Im Innern der Blase schmierige, bräunlich-gelbe Massen. Ausserdem amnionartige Stränge von den Bulbi ausgehend. Linke und rechte schräge Gesichtsspalte mit Lippenkieferspalte.

Es finden sich also unter diesen von mir anatomisch eingesehenen 27 Fällen (hierin ist ein erst später zu erwähnender einbegriffen), zwei Fälle, bei denen amniotische Verwachsung durch Zusammenhang mit der Placenta sichergestellt ist, drei Fälle, in denen amniotische Verwachsung mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf, also zusammen 5 Fälle = ca. 18 %.

Schon oben ist erwähnt worden, dass in unserm Fall eine typische

Amnion

Hemicephalie nicht vorliegt. Die Untersuchung der beiden Sammlungen sowie das Studium der Literatur hat nun ergeben, dass unter den Fällen, in denen anatomische Verwachsungen nachgewiesen oder anzunehmen sind, in keinem die typische Hemicephalie mit entsprechender Kopfhaltung etc. eingetreten ist. Ausserdem aber finden sich in allen diesen Fällen zugleich Spaltbildungen im Gesicht oder bei einigen auch anderweitige Veränderungen. Solche Spaltbildungen sind zwar auch bei der typischen Hemicephalie nicht selten, finden sich aber doch nur bei einer Minderzahl von Fällen.

In der Arbeit von Mahler (s. o.) sind die Theorien über die Entstehung der Hemicephalie näher dargelegt. Eine kurze Wiederholung sei gestattet.

Nach Haller, Morgagni, Förster, Panum, Ahlfeld, Gurlt liegt die Ursache in einem fötalen Hydrocephalus; es kommt zum Platzen der ausgedehnten Gehirnanlage und ihrer Bedeckungen.

Meckel, G. St. Hilaire nehmen dagegen an, die Gehirnblasen bleiben in ihrer Entwicklung stehen, es wird keine neue Gehirnmasse gebildet, vielmehr wachsen die Blasen als Blasen weiter und verhindern dadurch den Schluss der Schädelhöhle.

Perls und Dareste führen die Hemicephalie auf einen Druck durch die zu enge Kopfkappe des Amnions zurück.

Lebedeff beschuldigt die zu starke Verkrümmung des Embryonalkörpers, wodurch der Schluss des Medullarrohrs verhindert werde.

Marchand nimmt verschiedene Ursachen an; die Akranie mit Exencephalie führt er auf Amnionverwachsung oder einfachen Druck durch dasselbe zurück.

Unser Fall hat die Bedeutung, dass er zeigt, dass sehr grosse flächenhafte Verwachsungen des sich entwickelnden Kopfes mit dem Amnion zu Stande kommen können, dass die Entwickelung der Kopfbedeckung dadurch vollkommen gehindert werden und dass die Verwachsung zu einem secundären Schädelhydrops, der die Gehirnblasen ausdehnt und ihre Weiterentwicklung verhindert, führen kann. Ausserdem hat die Vergleichung mit ähnlichen Fällen gezeigt, dass durch solche Amnionverwachsungen zwar der Hemicephalie ähnliche Bilder entstehen können, dass aber die typische Hemicephalie (Akranie) ausbleibt. Ahlfeld geht weiter, wenn er es für möglich hält, dass durch Platzen der so ausgedehnten Schädelhülle doch auch typische Akranie entstehen könne. Wäre aber auch ein Platzen der Blase in unserm Fall und den ihm ähnlichen Fällen eingetreten, das typische Bild der Akranie wäre doch dadurch nicht zu Stande gekommen, wie das aus der obigen Beschreibung unseres Falles und dem Verhalten der analogen Fälle hervorgeht. Wir glauben also nach unseren Beobachtungen Amnionverwachsung als Ursache für die typische Hemicephalie (Akranie) ausschliessen zu müssen.

Es befindet sich nun in der Tübinger pathologischen Sammlung noch ein weiterer, oben noch nicht näher berücksichtigter Fall von Akranie, der zu zeigen scheint, dass wir für die Entstehung dieser Missbildung die gewöhnlich hierfür in Anspruch genommene Ursache des fötalen Hydrocephalus in allen Fällen wohl nicht annehmen dürfen.

Es handelt sich um einen weiblichen Foetus von 28 cm Länge. Der Leib ist in der Gegend der Leber aufgetrieben, man fühlt in dieser Gegend eine derbe Resistenz. Das Schädeldach fehlt vollkommen, ferner besteht eine totale Spaltung der Wirbelsäule, überhaupt das typische Bild der Hemicephalie mit Rachischisis. Auf der Schädelbasis sitzt jedoch ein Sack von etwa Kleinapfelgrösse, abgeplattet, durch die starke lordotische Krümmung der Halswirbelsäule im Nacken liegend (Nothencephalie.) Der Sack hat eine ziemlich dünne Wandung und in denselben sind feste gehirnähnliche Massen zu fühlen. Mit diesen Massen ist die Wandung im vorderen Teil der Medianlinie fest verwachsen.

Bei Eröffnung des Sackes zeigt sich, dass unter der dünnen Sackwandung noch eine derbe bindegewebige Schicht folgt, an der nach innen zu weiche krümlige, weisslich gelbe Massen adhäriren, in der Dicke von ca. 1 cm. Unter dieser Masse folgt dann ein festerer Kern, der ebenso wie die krümlige Massen durch mikroskopische Untersuchung als Gehirnsubstanz sich darstellte. Eine Unterscheidung von einzelnen Gehirntheilen ist bei der krümligen Beschaffenheit der Massen und dem Alter des Präparats nicht möglich.

Die oberflächliche, dünne Sackwand zeigt bei mikroskopischer Untersuchung eine einfach bindegewebige Schicht ohne Epithelbelag. Sie hat auch makroskopisch nicht das Aussehen von Amnion, ist vielmehr derber und dicker, wie dieses.

Aehnliche Fälle, mit Ausbildung von ansehnlichen Gehirnmassen bildet Förster ab, auf Tafel 14, Fig. 13 und 14 seines bekannten Atlas.

Eine Entstehung dieser Fälle durch Hydrocephalus kann man nicht annehmen. Aber es ist auch schwer, sie nach irgend einer der anderen Theorien entstanden zu denken. Spuren von Amnionverwachsungen lassen sich nicht finden und es ist ja auch diese Entstehung nach unseren obigen Beobachtungen sehr unwahrscheinlich. Dass ein Druck von aussen durch die Kopfkappe des Amnions eingewirkt hätte, lässt sich auch schwer denken, da man sich die Entstehung der umfangreichen Gehirnmasse bei einem derartigen Druck nicht vorstellen kann. So scheint eine Erklärung dieser Fälle nicht möglich, wenn man nicht annehmen will, wie es v. Recklinghausen (Virch. Archiv Bd. 105, S. 432) für die Entstehung der Spina bifida angiebt, dass wir es mit einer Störung der embryonalen Anlage zu thun haben, ähnlich wie Meckel und St. Hilaire (s. o.) von einem Bildungsmangel reden, nur dass wir dann für Fälle der letztbesprochenen

Kategorie annehmen müssen, dass der Bildungsmangel nicht in der Anlage des Medullarrohres, sondern in den dasselbe umhüllenden mesoblastischen Gebilden gelegen ist.

Zum Schluss liegt mir noch die angenehme Pflicht ob, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. v. Baumgarten für die Anregung zu der Arbeit und für die gütige Unterstützung bei derselben, ebenso Herrn Prof. Dr. Froriep für die gütige Erlaubniss der Benutzung des Materials der anatomischen Sammlung und die mir hierbei ertheilte Belehrung meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichniss.

1. Ahlfeld, Die Missbildungen des Menschen. Leipzig 1882.
2. Perls, Allgemeine Pathologie II.
3. Baake, John, Ein Fall von Hydrencephalocele mit amniotischen Verwachsungen [Inaug.-Diss.]. Königsberg i. Pr. (Präside Dohrn) 1889.
4. Eulenburg's Realencyclopädie der Heilkunde: Artikel Missbildungen.
5. Förster, Die Missbildungen des Menschen. Jena 1865.
6. Hertwig, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Jena 1896.
7. St. Hilaire, G., Philosophie anatomique t. II.
8. Keller, Beiträge zur Casuistik und Theorie der Missbildungen [Inaug.-Diss.] Zürich 1886.
9. Kindler, G., Linksseitige Nasenspalte: Ziegler's Beiträge Bd. VI.
10. Lebedeff: Virchow's Archiv Bd. 86.
11. Madelung, Zwei seltene Missbildungen: v. Langenbeck's Archiv Bd. XXXVII, 1889.
12. Mahler, Ein Beitrag zur Theorie der Hemicephalie: Arbeiten a. d. patholog. Institut zu Tübingen, herausgegeben von Prof. Dr. P. v. Baumgarten Bd. II, Heft 3, 1893 (mir im Manuscript zur Durchsicht von Herrn Prof. v. Baumgarten gütigst überlassen).
13. v. Recklinghausen, Untersuchung über Spina bifida: Virchow's Archiv Bd. CV.
14. Tiedemann, und Treviranus: Zeitschrift für Physiologie Bd. III, 1829.
15. Vrolik, Tabulae ad illustr. embryogene.

Ein Fall von vollständiger Agenesie des Vorder-, Mittel- und Zwischenhirns.

Von

Dr. Alfred Schittenhelm

approb. Arzt aus Stuttgart.

Hierzu Tafel XIII.

Das Kind, um welches es sich hier handelt, wurde am 18. Juli 1897 in der hiesigen Frauenklinik geboren. Seine Mutter, B. H., die ledig ist, war damals 32 Jahre alt und hat in früheren Jahren schon zwei gesunde Kinder zur Welt gebracht. Krank will sie nie gewesen sein. Die Schwangerschaft verlief durchaus normal. Die Untersuchung ergab ein Becken, welches keinerlei Besonderheit aufwies. Die Geburt, welche etwa vier Stunden dauerte, verlief ohne Zwischenfall bei kräftigen Wehen und spontanem Blasensprung. Das Kind stellte sich in erster Hinterhauptslage zur Geburt und kam lebend zur Welt. Es ist weiblichen Geschlechtes, reif und zeigt verschiedene Missbildungen. Acht Stunden nach vollendeter Geburt trat der Tod ein. Die Maasse, welche sofort nach der Geburt aufgenommen wurden, sind folgende:

Vorderer Querdurchmesser	6 cm
Hinterer Querdurchmesser	6,7 cm
Gerader Durchmesser	7 cm
Schräger Durchmesser	9,5 cm
Peripherie des geraden Durchmessers	24 cm
Peripherie der Brust	32,5 cm
Länge des Kindes	52 cm
Gewicht des Kindes	2950 g

Die Section, welche am 18. Juli 1897 im pathologischen Institut vorgenommen wurde, ergab nach dem damaligen Bericht (Dr. Henke) folgenden Befund: „Reife Frucht weiblichen Geschlechtes, Agenesie des linken Daumens. Linksseitige Hasenscharte mit Gaumenspalte. Mikrocephalie, vollständige Agenesie des Grosshirns. Starke Vergrösserung der Milz. Verlagerung und Verwachsung der Nieren".

Ich gebe nun eine genauere Beschreibung der missgebildeten Frucht in dem Zustand, in welchem sie sich jetzt, zur Zeit der von mir vorgenommenen genaueren Untersuchung, darbietet, nachdem sie etwa $^3/_4$ Jahre in Spiritus conservirt war.

Aus der äusseren Betrachtung des Kindes geht hervor, dass dasselbe mit Ausnahme des Kopfes und der linken Hand gut entwickelt ist und sich in sehr gutem Ernährungszustand befunden hat. Der Kopf ist auffallend klein und das Gesicht in hohem Grade missgestaltet. Die Kopfhaut über-

spannt das Schädeldach und zeigt nirgends Defecte oder auch nur veränderte Stellen. Die hellbraunen Haare sind ziemlich lang und zahlreich vorhanden. Der Haarrand verläuft nur wenig über der Augenlinie und auch das Gesicht ist stellenweise stärker behaart. Die Stirn ist dadurch ausserordentlich niedrig. Die Lidhaare sind gut und stark entwickelt und sitzen an normaler Stelle. Die Augenhöhlen sind vorhanden, klein von reichlichem Zell- und Fettgewebe ausgekleidet. Die Bulbi fehlen ganz. Die Nase befindet sich an der richtigen Stelle, ist jedoch nur gering entwickelt. Das rechte Nasenloch ist dementsprechend auch sehr klein, während das linke mit einer Lippenspalte zusammenhängt. Oberlippe und Oberkiefer sind rechts ohne Abnormität. Links jedoch findet sich in der Oberlippe und im Alveolarfortsatz des Oberkiefers eine breite Spalte, welche bis ins Nasenloch reicht. Der Unterkiefer zeigt keine Abnormität. Bei Besichtigung der Mundhöhle sieht man die gut entwickelte Zunge und den ganz intacten harten Gaumen. Der weiche Gaumen dagegen und die Uvula sind ihrer ganzen Länge nach in der Mittellinie gespalten. Die Ohren sind sehr gross, jedoch normal und an der richtigen Stelle entwickelt.

Der Hals ist sehr kurz. Thorax, Rumpf, Genitalien und Extremitäten zeigen keine auffallende Abweichung von der Norm, mit Ausnahme der linken Hand, an welcher der Daumen fehlt. Auch der Metacarpalknochen desselben ist nicht vorhanden.

Eine jetzt vorgenommene Messung ergiebt folgende Resultate:

Länge des gestreckten Körpers	= 52	cm
„ „ einer oberen Extremität	= 21	cm
„ eines Vorderams	= 13	cm
Breite der rechten Hand	= 5	cm
„ „ linken Hand	= 4	cm

Zu den oben angegebenen Kopfmaassen kommen noch:

Mastoidealdurchmesser	= 7	cm
Auriculardurchmesser	= 7,2	cm
Höhe des äusseren Ohres	= $3^1/_2$	cm
Ohrloch bis zur Nasenwurzel	= 5,5	cm
„ „ zum Kinn	= 5,4	cm
Höhe des Gesichts (Haarand-Kinn)	= 7,2	cm
„ „ Gesichtsskeletts (Nasenwurzel-Kinn)	= 5	cm
Entfernung des Haarrands bis zum Augenlid	= 2	cm
„ „ „ „ zur Mundlinie	= 5	cm
Distanz der inneren Augenwinkel	= 1	cm
„ „ äusseren „	= 3	cm
Nasenhöhle	= $^1/_4$	cm
Nasenbreite	= $1^1/_4$	cm
Nasenlänge	= 1	cm

Eine genauere Untersuchung des Schädels und seines Inhalts führt nun zu folgenden Ergebnissen:

Das Schädeldach ist vollständig ausgebildet und lässt deutliche Nähte erkennen.

Die Innenseite der Schädelknochen ist überzogen von der Dura mater, welche stellenweise so fest an denselben haftet, dass sie nicht von denselben abgezogen werden kann. Was in erster Linie auffällt, ist der Mangel irgend eines Fortsatzes der Dura mater. Sowohl die Falx cerebri, wie das Teutorium cerebelli fehlen; es ist auch nicht die leiseste Andeutung davon vorhanden. Der die ganze Schädelhöhle auskleidende glatte Ueberzug der Dura wird nur von den einzelnen Knochenlöchern unterbrochen.

Was die Innenfläche der Schädelbasis betrifft, so bestehen nur zwei paarige Gruben, welche durch die Processus pyramidales des Schläfenbeins von einander getrennt sind.

In der Mittellinie der nach vorne gelegenen Grube unterscheidet man ein Foramen coecum und die Lamina cribrosa des Siebbeins. Die Crista galli ist nicht vorhanden. An die Lamina cribrosa stösst beiderseits die pars orbitalis des entsprechenden Stirnbeins, welche jedoch rechts wie links ganz mangelhaft entwickelt ist. Vielmehr geht das Stirnbein beinahe sofort gerade in die Höhe, so dass es nicht, wie gewöhnlich, das knöcherne Dach der Augenhöhle bildet. Letzteres wird durch eine häutige Masse vertreten. Nach hinten von dieser gehen die nur schwach entwickelten kleinen Keilbeinflügel in allmählicher Abdachung direkt in die grossen Keilbeinflügel über, woher es kommt, dass die vordere und die mittlere Schädelgrube nur als eine einzige erscheinen.

Die hintere Schädelgrube ist ungefähr gleich gross wie die vereinigten vorderen Gruben.

Der Processus pyramidalis des Schläfenbeins ist in die Breite stark, in die Länge zu wenig entwickelt. Er hat die Form eines Dreiecks, dessen Spitze der Mittellinie des Schädelinnern zu sieht. Er reicht jedoch nicht soweit gegen dieselbe vor, wie normaler Weise.

Die Crista occipitalis interna, die Protuberantia occipitalis und der Sulcus transversus sind nicht deutlich gebildet.

Ebenso sind die Sella turcica sowie die Processus ethmoidales auteriores und posteriores nur schwach zu erkennen.

Was endlich die Knochen des Gesichtsskeletts betrifft, so wäre da noch ausser dem schon erwähnten Spalt im Alveolarfortsatz des Oberkiefers die minimale Entwicklung der knöchernen Nasenscheidewand und des Nasengerüstes zu erwähnen.

Von den Gefässen ist insbesondere des Verhaltens der Carotis interna Erwähnung zu thun. Dieselbe tritt zwar an richtiger Stelle, aber beiderseits sehr schwach entwickelt in die Schädelhöhle ein.

Was nun den Schädelinhalt anbetrifft, so verblüfft es sofort bei der äusseren Betrachtung, dass man nur Kleinhirn vor sich hat. Es fehlen die Bulbi olfactorii, die Grosshirnhemisphären, die Grosshirnganglien sowie die Corpora quadrigemina vollständig! Auch die genaueste Untersuchung liefert nicht das geringste Zeichen dafür, dass sie überhaupt jemals entwickelt oder angelegt gewesen sind. Vielmehr findet man nur ein sehr stark entwickeltes Kleinhirn, das wie gewöhnlich aus den beiden Hemisphären und aus dem weniger stark hervortretenden Wurm besteht. Dasselbe füllt die ganze Schädelhöhle aus. Die Oberfläche des Kleinhirns ist gut gegliedert. Die Furchung ist deutlich zu erkennen und vollkommen normal. Nach vorne, hinten und nach der Seite hängt das Kleinhirn durch seine normalen Verbindungen mit dem Pons und der Medulla oblongata zusammen. Die Verbindungen des Kleinhirns mit den vorderen Hirntheilen fehlen natürlich gänzlich. Vorne ist nirgends eine Oeffnung zu entdecken, die mit dem vierten Ventrikel communicirt. Vielmehr ist dort alles abgerundet und abgeschlossen. Der Pons ist nur schwach entwickelt. Dagegen ist die Medulla oblongata gut ausgebildet.

Nach Eröffnung der Rautengrube sieht man die Tela chorioidea inferior als länglichen Wulst vorhanden und, wie immer, den Calamus scriptorius umgrenzen, an dessen Grund die Alae cinereae den Eingang in den Centralkanal zwischen sich fassen. Der letztere kann mit einer Haarsonde gut sondirt werden. In der Mitte der Fossa rhomboidea fällt es auf, dass die Striae acusticae fehlen. Der vordere Winkel der Grube, der sonst durch den Aquaeductus Sylvii mit dem dritten Ventrikel communicirt, hat hier die Form eines Halbkreises, an dem nirgends eine Oeffnung gefunden werden kann.

Entsprechend dieses defecten Zustandes des Gehirns sind natürlich auch die Hirnnerven entsprechend unvollzählich. Alle diejenigen fehlen, deren Kerne oberhalb der Rautengrube liegen, also der Nervus olfactorius, N. opticus, N. oculomotorius und N. trochlearis. Die übrigen acht Gehirnnerven sind gut ausgebildet.

Das Rückenmark habe ich nicht untersucht. Es liegt ja auch kein Grund vor, anzunehmen, dass sich hier ebenfalls Abnormitäten finden liessen. Die Wirbelsäule ist auf jeden Fall überall intact und gut entwickelt.

Der gut gebildete Thorax bietet nach der Eröffnung eine geräumige Höhle dar. Die darin befindlichen Organe zeigen keinerlei Abnormität.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle findet sich darin der normal entwickelte Magen- und Darmtractus.

Die Leber gut entwickelt, zeigt normale Lappung.

Die Milz ist ziemlich gross, von weicher Consistenz; sie zeigt tiefe Einkerbungen. An der Milz hängt an kurzem Stil eine Nebenmilz, welche sich ebenfalls weich anfühlt. Die Grösse derselben entspricht ungefähr einer Kaffeebohne.

Die Nieren sind der ganzen Länge nach mit einander verwachsen. Dabei sind sie etwas tiefer gelagert und liegen in der Nähe des Promontoriums der Lendenwirbelsäule auf. Der einzige Ureter, der etwas über der Mitte der verwachsenen Nieren entspringt; läuft vorne in der Mittellinie herab. Im Uebrigen ist in der Bauchhöhle nichts Besonderes zu erwähnen.

Wir haben also einen Fall von vollständiger Agenesie des Grosshirns, Mittelhirns und Zwischenhirns vor uns mit den hiervon abhängigen Erscheinungen des Anophthalmus, des Fehlens verschiedener Hirnnerven etc.

Von sonstigen in diesem Fall vorhandenen Missbildungen bieten keinerlei besonderes Interesse, da sie sämmtlich häufig vorkommen. Sie bestätigen nur wieder einmal die Thatsache, dass bei Missbildungen des Gehirns gerne auch anderswo am Körper Abnormitäten vorkommen.

Die Literatur, die ich nach allen Richtungen hin auf ähnliche Fälle durchsuchte, liefert keine einzige übereinstimmende Beobachtung. Partielle Defecte, sogar vollständiger Mangel dieses oder jenes Hirntheils sind freilich häufig beschrieben. Eine solche Nichtbildung einer ganzen Reihe von Hirntheilen scheint jedoch, wenn wir von den Zuständen der „Anencephalie", die ganz anderer Art sind, absehen, etwas sehr seltenes zu sein. Ich habe nur zwei Fälle finden können, welche einen ähnlichen, wenn auch keineswegs so weitgehenden congenitalen Gehirndefect darbieten.

Der eine Fall ist erwähnt in einer Abhandlung Jensen's „über Schädel und Hirn einer Mikrocephalin" (Archiv für Psychiatrie Band X). Näher beschrieben ist die betreffende Beobachtung von Rohon in den Arbeiten des zoologischen Instituts zu Wien Bd. II, Heft 1. In Jensen's Abhandlung heisst es darüber: „Hier finden wir als Gehirn eines 14tägigen Mikrocephalen eine im Ganzen 17,2 Gramm schwere Nervenmasse, die völlig ausgebildet nur das verlängerte Mark, Kleinhirn und Brücke enthält. Die Hirnschenkel mit den Vierhügeln darauf sind schon verbildet; vom grossen Hirn sind, abgesehen von der Abnormität, dass die grobe Längstheilung in Hemisphären völlig fehlt, im wesentlichen nur die verschmolzenen Stammganglien vorhanden, ohne eine Andeutung von Höhlenbildung. Diese Stammlappen sind nur von einer dürftigen, stellenweise mehr oder weniger Ganglienzellen enthaltenden, theils körnigen, theils streifigen Masse bedeckt. Auf der Zeichnung macht das Ganze den Eindruck eines nach Meynert's Methode ausgeschälten Stammes".

Den zweiten Fall finde ich in Cruveilhier's Werk „Anatomie pathologique du corps humain" folgendermaassen beschrieben:

„Bei dem todtgeborenen Kind fällt sofort der starke Mikrocephalus auf, sodass der Schädel nahezu auf die Hälfte des Volums reducirt erscheint. Die Verknöcherung ist schon stark vorgeschritten. Bei der Eröffnung der

Schädelhöhle findet sich in dessen Innern eine mit Flüssigkeit gefüllte Tasche, darunter auf der Schädelbasis durch eine bräunliche Membran verdeckt der kleine Rest des sehr stark verkümmerten Gehirns. Das Kleinhirn, sowie das verlängerte Mark sind zwar kleiner als normal, jedoch intact und die Zerstörung betrifft nur die vorderen Hirntheile".

Wie soll man sich nun diese ausgedehnten Miss- resp. Nichtbildungen der Hauptmasse des Gehirns entstanden denken?

Jensen sucht in seinem Falle die Ursache, einer 1877 von Gustav Joseph aufgestellten Theorie entsprechend, darin, dass in Folge schlechter Entwicklung der Carotiden eine unzureichende Blutzufuhr zu den vorderen Gehirnblasen stattfinde, wodurch sich dieselben nur mangelhaft entwickeln könnten. Doch scheint diese Erklärung wenig wahrscheinlich zu sein, da es doch allgemein bekannt ist, dass bei derartigen Gefässanomalien stets andere Gefässe durch stärkere Entwicklung die Versorgung des betroffenen Bezirks übernehmen, in diesen und ähnlichen Fällen also die Arteriae vertebrales, welche ja zu solchen, den Carotides zu leistenden Compensationen durch die Einschaltung des grossen Circulus arteriosus Willisii zwischen beide Hauptadern besonders geeignet erscheinen. Die Kleinheit und mangelhafte Entwicklung der Carotiden, die auch in unserem Falle sehr auffällig war, dürfte daher nicht Ursache sondern nur Folge des Gehirndefects sein (Inactivitätsatrophie).

Mithin fällt diese Art der Erklärung weg.

Ebenso ist eine Entstehung durch amniotische Verwachsung oder nach Dareste durch abnorme Engigkeit der Kopfkappe des Amnion sofort von der Hand zu weisen, da dabei stets Störungen der Ausbildung des Schädeldachs oder Zerstörung desselben vorhanden sind.

Eine andere Erklärung liesse sich in dem Auftreten eines congenitalen Hydrops der Gehirnventrikel suchen. Dass durch einen solche Hydrops eine ausgedehnte Zerstörung von Hirntheilen herbeigeführt werden kann, ist eine ganz bekannte Thatsache. Doch findet man dann stets die charakteristischen Merkmale des Hydrocephalus oder es sind zugleich ausgedehnte Zerstörungen der Schädeldecke vorhanden. In unserem, sowie in dem von Jensen beschriebenen Fall findet sich davon keine Spur. Und auch in dem von Cruveilhier erwähntem Fall lässt sich die mit Flüssigkeit gefüllte Tasche, trotzdem der Autor sie für die Reste eines Hydrocephalus hält, eben so gut durch Flüssigkeitsaustritt in das durch Missbildung des Gehirns geschaffene Vacuum entstanden denken. Für unseren Fall ist noch besonders zu erwähnen, dass zur vollkommenen Zerstörung der vorderen Gehirnblasen immerhin ein sehr beträchtlicher Hydrops nöthig gewesen wäre. Wie liessen sich dann damit die vollkommene Ausbildung des Kleinhirns und der vollständige Schluss der Schädeldecke erklären. Ueberhaupt deutet nichts

darauf hin, dass es sich in unserem Falle um eine Zerstörung von Gehirntheilen handeln könnte.

Alle diese Erklärungsversuche sind also auf unsern Fall nicht anwendbar.

Es bleibt daher nichts übrig, als diese Nichtbildung der vorderen Gehirnblasen zurückzuführen auf eine in Folge fehlerhafter Keimanlage entstandene congenitale Defectbildung. Die Uranlage des Centralnervensystems, welche bekanntlich mit der Bildung des Medullarrohres beginnt, kann sich schon damals in abnormer Weise vollzogen haben. Vielleicht hat schon das Medullarrohr eine mangelhafte Bildung oder einen zu frühen Schluss erfahren, so dass nur eine Entwicklung des Hinterhirns möglich war. Oder aber ist das Medullarrohr normalerweise entstanden, es hat sich jedoch von den daraus sich in der Norm entwickelnden drei ursprünglichen Hirnblasen hier nur die hinterste gebildet. Unter Voraussetzung dieser beiden Möglichkeiten lässt sich die Missbildung leicht erklären. Die Grosshirnhemisphären mit dem Riechlappen und den Seitenventrikeln, die Grosshirnganglien mit dem dritten Ventrikel und mit dem Aquaeductus Sylvii sammt Vierhügel entsprechen ja entwicklungsgeschichtlich dem Vorder- und Mittelhirn. Das vollständige Fehlen dieser Theile stimmt also überein mit der Annahme, dass eine Bildung der Vorder- und Mittel-Hirnblase nicht zu Stande gekommen ist. Vielmehr wäre somit nur die Hinterhirnblase entstanden, aus welcher sich, wie die Entwicklungsgeschichte lehrt, der vierte Ventrikel, die Brücke, das Kleinhirn und das Kopfmark weiterentwickelt. Die weitere Ausbildung dieser aus dem Hinterhirn entstandenen Theile des Centralnervensystems hat sich ohne weitere Störung in richtiger und präciser Weise vollzogen, sodass ihre Bildung zu Stande kam, wie ich sie oben beschrieben habe. Die Schädelknochen haben sich später in ihrer Entwicklung dem Wachsthum der vorhandenen Hirntheile angepasst.

Herrn Professor Dr. von Baumgarten spreche ich für die gütige Ueberlassung des Materials und für die freundliche Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Literaturverzeichniss.

1. Cruveilhier, Anatomie pathologique du corps humain.
2. Eulenburg, A., Realencyclopädie: Missbildungen bearbeitet von Prof. Dr. Marchand.
3. Förster, Die Missbildungen des Menschen.
4. Jensen, Schädel und Hirn einer Mikrocephalin: Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten Band X.
5. Ziegler, E., Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie.

Ueber multiple Neurofibrome in der Wand des Magendarmkanals.

Von

Dr. Max Askanazy,

Privatdocent und I. Assistent am pathologischen Institut zu Königsberg i. Pr.

Weder bei den Klinikern noch bei den Pathologen hat eine eigenartige multiple Geschwulstbildung an der äusseren Oberfläche des Magens und Darmkanals bisher weitere Beachtung gefunden, von der auch in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie, so weit ich sehe, nirgends die Rede ist. Die Geschwulstbildung, auf die aufmerksam zu machen, Zweck dieser Darstellung ist, darf als selten bezeichnet werden, aber sie ist vielleicht nicht so selten, wie aus den spärlichen Notizen in der Literatur hervorzugehen scheint. Sind mir die Tumoren in ihrer charakteristischen Lage und Formation doch schon in drei Fällen zu Gesicht gekommen! Da es gleich die erste Beobachtung war, welche die Erkenntniss der wahren Natur dieser Neubildungen durch die Coincidenz mit den bekannteren Hautgeschwülsten, den multiplen Fibromen, sehr erleichterte, so wurde es nicht schwer, sie auch dann wieder zu erkennen, wenn sie als pathologische Bildungen für sich, ohne die verrätherischen Hautgeschwülste entstanden waren. Aber gerade dieses letztere Moment ist es, was ihnen Wichtigkeit verleiht: Finden sich solche Tumoren nicht nur einmal in der Begleitung der viel beachteten multiplen Hautfibrome, sondern treten sie gelegentlich als selbstständige Produkte auf, und besitzen sie zudem die Fähigkeit oder Neigung zur bösartigen Entartung, so werden sie dadurch auch an selbstständigem Interesse gewinnen.

In seiner bedeutenden Monographie[1] „über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen“ hat v. Recklinghausen bekanntlich den wichtigen Nachweis erbracht, dass die multiplen Hautfibrome von den Hautnerven ihren Ursprung nehmen, und somit gezeigt, dass die multiplen (falschen) Neurome und multiplen Fibrome der Haut vollkommen analoge Bildungen, fibromatöse Geschwülste der makroskopisch leicht sichtbaren peripherischen Nervenstämme oder der erst unter dem Mikroskop deutlich hervortretenden Hautnerven dar-

[1]) Berlin 1882, Hirschwald.

stellen. In dem ersten, von dem genannten Forscher eingehender untersuchten Fall fielen neben den zahllosen Hautgeschwülsten und multiplen Neurofibromen an den Nerven auch Knoten in der Wand des Magens und Jejunum auf. An der Oberfläche des Magens fanden sich Knötchen, vereinzelt an der hinteren Wand des Fundus, dagegen wohl 20 an der vorderen Fläche, meist von miliarer Grösse, ziemlich durchsichtig, ohne weisses Centrum, die sich nicht nach dem Gefässverlauf richteten, sondern „beliebig hingestreut" erschienen. Am Beginne des Jejunums prominirte ein aus dessen Wand hervorgewachsener Tumor frei in die Bauchhöhle. Der Tumor bestand aus einem wallnussgrossen, oberflächlich durch schwarze Färbung und starke Röthung buntgefleckten Knoten, welcher mit seinem Stiel in einen zweiten Höcker überging, der von glatter Serosa überzogen war und einen Fortsatz nach dem Darmlumen zu sandte. Ausserdem zeigte sich noch ein fast erbsengrosses und ein kirschkerngrosses derbes Knötchen, flach dem Dünndarm aufsitzend. Die miliaren Knötchen lagen nur „in der Muscularis", in dem interfasciculären Bindegewebe eingebettet, ohne sich scharf von diesem abzugrenzen. Hier galt es nun, über die Beziehungen dieser Knotenbildungen zu den Nerven der Wand des Verdauungskanals Aufschluss zu gewinnen. Einmal vermochte v. Recklinghausen an einem Darmknötchen den Sitz im Verlaufe eines Nervenstämmchen zu erkennen, andererseits konstatirte er an Zupfpräparaten von zwei mit Osmiumsäure behandelten Magenknötchen „grössere polygonale, mit plumpen, abgerundeten Fortsätzen versehene Körper", deren Substanz aus einem leicht körnigen Protoplasma zu bestehen schien, in dem sich aber ein Kern nicht nachweisen liess. Angesichts der Lage der Knötchen in der Muscularis glaubt er diese Körper als, atrophirte Ganglienzellen" des Plexus myogastricus ansprechen zu sollen. Die beiden grössten Knoten am Jejunum erwiesen sich wegen ihres Aufbaus aus dicht gelagerten Spindelzellen und centraler blutiger Erweichungsherde als Sarcome. — In dem erwähnten Werke v. Recklinghausen's wird bereits (p. 83) einer älteren Angabe von Sangalli[1] gedacht, der in einem Falle von multiplen Fibromen der Haut im Bau ähnliche kleine, abgeplattete Geschwülste über die äussere Oberfläche des Magens zerstreut fand. Bald nach dem Erscheinen der Monographie v. Recklinghausen's hat Modrzejewski[2] einen Fall von multiplen Fibromen der Haut und peripheren Nerven beschrieben, in welchem sich auch auf dem Jejunum, nahe dem Duodenum ein haselnussgrosser, subperitonaler, konischer Knoten vorfand, der hart, grauröthlich, fibrös und von lappigem Bau erschien. Ob ein submucöses Knötchen im Colon transversum und ein der Schleimhaut des Ileum breitgestielt aufsitzendes den übrigen

[1]) Storia dei Tumori 1860.
[2]) Berliner klin. Wochenschr. 1882 p. 627.

Geschwülsten gleichwerthig ist, steht mangels jeder Angabe über das mikroskopische Verhalten zum mindesten dahin. Ebenso erwähnt Westphalen[1] in einem Falle von multiplen Fibromen der Haut, der peripherischen und sympathischen Nerven, sowie auch einzelner Ganglien einen ca. erbsengrossen, derben, weissen, etwas plattgedrückt erscheinenden Tumor am Magen „zwischen Mucosa und Serosa", „der die Möglichkeit einer fibromatösen Erkrankung des Plexus myogastricus offen lässt". Später (l. c. p. 51) entscheidet sich der Autor aber doch für ein zellreiches Myoma levicellulare. In einer Beobachtung Gerhardt's zeigten sich zahlreiche multiple falsche Neurome mit Betheiligung des sympathischen Nervensystems und hier wurden auch auf den Darmschlingen Knoten wahrgenommen. Des Weiteren hat dann H. Kohtz[2] aus dem Königsberger pathologischen Institut über einen „Fall von multiplen Fibromen der Haut" Mittheilung gemacht, die genauere uns hier interessirende Angaben enthält. Der betreffende Fall ist von Geheimrath E. Neumann auf das Sorgfältigste secirt, einzelne Nervengebiete wurden genauer auspräparirt, — wobei ich Assistenz leisten durfte — und trotzdem die Hautdecken mit zahllosen Fibromen übersät erschienen, konnte bei der Prüfung mit blossem Auge nirgends eine Betheiligung der Nerven an der multiplen Geschwulstbildung festgestellt werden. Auch bei der anatomischen Präparation der grösseren Hautnerven gelang es nicht, den Verlauf von Nervenästen bis in den Bereich der Hautfibrome zu verfolgen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Hautknoten, an die wir nun herangingen und über die H. Kohtz im Detail berichtet, liess sich mit Hülfe der Weigert'schen Markscheidenfärbung gleichwohl feststellen, dass alle durchsuchten Fibrome von kleinen Hautnerven ihren Ausgang nahmen. Bei der Section waren nun ebenso wie in dem ersten Falle v. Recklinghausen's Knotenbildungen in der Magen- und Darmwand aufgefallen, über die sich das Protokoll folgendermassen auslässt: An den Dünndarmschlingen zeigen sich mehrere subseröse feste Knoten, an deren Oberfläche zarte Gefässe hervortreten, die gegen die Darmwand selbst abgegrenzt erscheinen. Was die Lage der Knoten betrifft, so finden sie sich theils dem Mesenterialansatz gegenüber liegend, theils mehr seitlich. An der Vorderfläche des Magens ein weisses subseröses Knötchen an der grossen Curvatur, ferner eine grosse Zahl flacher stecknadelkopfgrosser Knötchen an dem Cardialtheil, auf der Hinterfläche des Magens mehrere kleinere Knoten namentlich am Fundus. Am Duodenum findet sich an der Uebergangsstelle der Pars descendens und superior ein lappiger dunkelblaurother Knoten, zum Theil sich auf die vordere Wand des Duodenums herauf-

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. CXIV, 1888, p. 29.

[2]) Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. XXI, 1878, p. 268.

[3]) Inaug.-Dissertation. Königsberg 1893.

schiebend, der, scheibenförmig abgeplattet, mit schmaler Basis der Wand innig anhaftet und mit dem Lig. gastrocolicum durch einige, weite Venen enthaltende Stränge verbunden ist. Sein Ueberzug ist theils dünn, durchscheinend, theils in der Mitte weiss und undurchsichtig. Im Durchschnitt quillt das Gewebe etwas körnig hervor, mit bald hell- bald dunkelrother Zeichnung. Der Tumor schiebt sich in das Lumen vor und bildet an der Innenwand einen flachen, convexen Vorsprung. Ausserdem sitzen an der vorderen Wand des Duodenum noch einige kleinere, an der Oberfläche hervorgewölbte, derbe Tumoren im subserösen Gewebe, scharf umschrieben, auf dem Durchschnitt grauröthlich. Die histologische Untersuchung ergab, dass der grosse Knoten am Duodenum bereits den Bau eines hömorrhagischen Sarcoms darbot. An dem kleineren Knoten förderte die mikroskopische Prüfung folgende Besonderheiten zu Tage. Zunächst fiel uns an den seitlichen Polen der Tumoren immer wieder auf, dass die beiden Muskelschichten des Darms die Knoten zwischen sich fassten, indem die äusseren, longitudinalen Muskelzüge sich auf die äussere Oberfläche, die inneren transversalen dagegen auf die innere Oberfläche der Geschwülstchen fortsetzen. Die Tumoren entwickeln sich also genau genommen nicht „in der Muscularis", sondern zwischen den beiden Lagen derselben d. h. genau da, wo die Ganglienzellen des Plexus myogastricus bezw. myentericus (Auerbach) uns so oft bei der Untersuchung von Darmschnitten ins Auge fallen. Neben dieser eigenartigen Localisation war bemerkenswerth, dass das an Spindelzellen ziemlich reiche Geschwulstgewebe von zahlreichen hyalinen Schollen und auch Bändern durchsetzt erschien. Die scholligen mit kurzen Fortsätzen ausgestatteten Elemente erinnerten durchaus an die polygonalen Körper mit plumpen abgerundeten Fortsätzen, die v. Recklinghausen an demselben Orte gefunden, geschildert und auch abgebildet hat, die er für atrophirte Ganglienzellen anspricht. Jedoch erwähnte von Recklinghausen an seinen Körpern ein leicht körniges, aber sicher fetttröpfchenfreies Protoplasma, was an den glänzenden Schollen in dem Falle von Kohtz nicht zu erkennen war, während das Fehlen der Kerne wiederum ein gemeinsames Zeichen bildete. — Die anatomischen und histologischen Eigenthümlichkeiten dieser Neurofibrome bezw. Neurosarcome der Magen- und Darmwand sind, trotzdem in denselben bisher weder Ganglienzellen noch Nervenfasern mit Sicherheit nachgewiesen waren, namentlich nach unserem, von Kohtz geschilderten Befunde als so markante zu bezeichnen, dass die Geschwülste leicht diagnosticirbar erscheinen. So hat denn Kohtz bereits einer auffallenden Beobachtung Erwähnung gethan, die wir einmal bei Gelegenheit der Section eines doppelseitigen Ovarialsarcoms mit multiplen Metastasen am Peritoneum machen konnten. Unter all' den metastischen Knoten an der Darmserosa fiel ein derbes Knötchen auf, welches, wie das Mikroskop lehrte, zwischen den Muskelschichten sass und hyaline

Schollen und Balken zwischen Spindelzellen erkennen liess. Da die übrigen Geschwülste einen anderen Bau besassen, konnte man hier vermuthen, dass auch einmal eine Neurofibrombildung in der Darmwandung für sich zu Stande kommen könne. Dass dieses in der That der Fall sein kann und derartige Tumoren eine selbständige Bedeutung gewinnen können, das wird durch die Ergebnisse der folgenden Beobachtung dargethan, die zugleich noch einen weiteren Beitrag zur Histologie der besprochenen Geschwülste liefert.

Aus der Krankheitsgeschichte des Falles (aus der medizinischen Klinik des Herrn Geheimrath Lichtheim) sollen nur wenige Notizen vorausgeschickt werden. Die 42jährige Patientin J. N., Schneiderin, war bis zum Eintritt ihrer tödtlichen Krankheit immer gesund, nur klagte sie ab und zu über leichte Magenschmerzen. Am 24. April 1898 erkrankte sie an einer Gesichtsrose, zu der sich Delirium, Benommenheit, schliesslich Bewusstlosigkeit und Hyperaesthesie der Beine gesellte. Dann zeigten sich Erscheinungen von Nephritis, Pneumonie im rechten Unterlappen und am 3. Mai trat der Tod ein. Die am 4. Mai ausgeführte Section ergab im wesentlichen folgenden Befund. Schlanker Körper mit blassen, leicht brünetten Hautdecken, an der Bauchhaut zahlreiche stecknadelkopfgrosse Sudamina. Gesicht und Hals zeigten bläulichrothe, erysipelatöse Verfärbung, z. Th. Abschuppung, an der rechten Brustseite Bläschenbildungen.

Am Abdomen bieten die Mm. Recti das charakteristische Bild der Zenker'schen Degeneration dar, was das Mikroskop bestätigt. In der Bauchhöhle kein Erguss, Dickdarm stark aufgetrieben, das Netz liegt in der linken Bauchhälfte, an der linken Bauchwand adhärirend. Sonst normaler Situs. Die Milz leicht geschwollen, weich, die Nieren schlaff, mit einzelnen Ecchymosen. Der uns hier in Anspruch nehmende Befund am Darm soll genauer geschildert werden. Auf der Serosa des Dünndarms — Duodenum und Jejunum — erheben sich im ganzen etwa 15 rundliche Knötchen und Knoten, die von Stecknadelkopfgrösse bis zum Umfange einer Walnuss variiren. Die kleinsten Knötchen heben sich nur etwas aus der Darmoberfläche heraus, die grösseren sitzen breitbasig auf und ragen wie Polypen in die Bauchhöhle hinein. Die Knoten besitzen eine sehr derbe, feste Konsistenz und sind von glatter Serosa überkleidet, die theils durchscheinend oder mehr weisslich oder auch an den grösseren Knoten blutig gefleckt und pseudomelanotisch pigmentirt ist. Manchmal confluiren zwei nachbarliche, dicht aneinanderstossende Knötchen und erscheinen dann nur durch eine mehr oder weniger tiefe Incisur an der Oberfläche geschieden. Die Lokalisation am Darm ist derart, dass die Tumoren dem Mesenterialansatz ziemlich genau gegenüber- oder ein wenig mehr seitlich sitzen. An der Innenfläche des Darms wird die Schleimhaut durch die grösseren Knoten etwas hüglig emporgehoben, sie ist aber nirgends mit denselben

verwachsen, sondern frei beweglich und ohne jeden Substanzverlust. Auf den Einschnitten offenbaren die Knoten einen faserigen, fasciculären Bau, zähes, derbes Gefüge und eine graue oder mehr grauweisse Farbe; sie liegen in den Muskelschichten des Darmes wie eingewebt. Ein etwas abweichendes Verhalten zeigen die grössten Knoten, welche sich in den obersten Dünndarmpartien vorfinden. Nachdem ein erstes, etwa linsengrosses Knötchen auf der Oberfläche des Duodenum 10 cm unterhalb der Pylorusklappe sich bemerkbar gemacht hat, fallen zwei grössere Bildungen, 15 cm tiefer, am Uebergange in das Jejunum auf. Der höher gelegene Tumor besitzt 2 cm Höhe und Breite und eine glatte, flachhöckrige Oberfläche; der darauf folgende, breitbasig dem Darm aufsitzende und einige Adhärenzen mit der Nachbarschaft aufweisende, grössere Knoten ist 4 cm breit, 2 cm hoch und schickt nach einem Fortsatz in Gestalt eines 1 cm hohen Buckels unter die Schleimhaut. Der dritte grössere Knoten lokalisirt sich $1^1/_2$ Meter tiefer auf der Jejunalwand. Er zeigt eine weichere Consistenz auf dem Durchschnitte ein leicht körniges, graurothes Gewebe, welches von mehreren hämorrhagischen Erweichungsherden durchsetzt erscheint. Nach Entleerung der blutigen Flüssigkeit bleiben rundliche Höhlen zurück, in deren Umgebung das Geschwulstgewebe braun bezw. schwärzlich pigmentirt erscheint. Am Ileum und Dickdarm sind keine Knotenbildungen vorhanden, ebenso ist das Mesenterium frei von Knötchen. Die Mesenterialdrüsen sind nicht geschwollen, kaum linsengross. — Von dem übrigen Sectionsbefunde ist noch zu erwähnen, dass sich im Magen an der kleinen Curvatur 2 kleine, mit der Muskulatur festverwachsene Schleimhautnarben fanden. Im unterem Dünndarm erschienen die Solitärfollikel leicht vergrössert, die Peyer'schen Platten etwas pseudomelanotisch pigmentirt. In der Leber und an der Hirnoberfläche lagen mehrere, alte verkalkte Cysticercen. An der Innenfläche der Dura vereinzelte Blutflöckchen, ziemlich starker Hydrops meningeus. Kleine Exostosen am Schädel. Pharyngitis, Bronchitis, Bronchopneumonie.

Da bei der Section die am Darm geschilderten Knoten, die sich durch keine klinischen Erscheinungen verrathen hatten, an die im Falle von Kohtz beobachteten und untersuchten Knoten erinnerten, wurde den Nerven und Hautdecken noch besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Es liessen sich aber weder an den zu Gesicht kommenden Nervenstämmen noch an der Haut irgend welche Knotenbildungen erkennen. Nur am linken Arm und am rechten Fussrücken wurden ein paar etwa stecknadelkopfgrosse Knötchen bemerkt, die sich beim Einschneiden als Bildungen aus Fettgewebe zu erkennen gaben. Es lag also zunächst nach dem Ergebnisse der Sektion nichts vor, was die etwaige Beziehungen der Geschwülste an der Darmwand zum Nervensystem verrathen hätte.

Die mikroskopische Untersuchung frischen Materials konnte bei der

anderweitigen Thätigkeit während der Vorlesungsperiode nur zum Zwecke einer flüchtigen Orientirung ausgeführt werden, zur genaueren histologischen Prüfung wurden mehrere kleinere Knoten (von 1,2 mm Dicke bis zu Erbsengrösse) und Stücke von grösseren Geschwülsten in ein Gemisch von Müller'scher Flüssigkeit und 4% Formollösung zu gleichen Theilen gebracht, sodann in Alkohol gehärtet und in Celloidin eingeschlossen. Ein kleineres Knötchen wurde in einer Mischung von Sublimat und Osmiumsäure fixirt, um nach Einbettung in Paraffin zur Untersuchung auf marklose Nervenfasern, entsprechend der Nachvergoldungsmethode von Apáthy[1] verwandt zu werden. Die in Müller'scher Flüssigkeit und Formol gehärteten Knötchen wurden besonders in Haematoxylin — Eosin, nach van Gieson und nach einigen anderen, noch zu erwähnenden Methoden gefärbt. Da sich bei den meisten Knötchen ein ganz entsprechendes, in den wesentlichen Zügen immer wiederkehrendes Strukturbild ergab, kann sich die folgende Darstellung auf die Schilderung des allgemeinen Bildes beschränken und nur den grössten, wie hier schon bemerkt sei, sarkomatösen Knoten noch einige besondere Bemerkungen widmen.

Mustert man einen mikroskopischen Schnitt durch einen Knoten in seiner natürlichen Lage bei schwachen Vergrösserungen, so zeigt sich eine besondere Art in der Lagerung zu den Schichten der Darmwand, wozu sich naturgemäss vornehmlich kleinere Geschwülstchen am besten eignen. Es zeigt sich nämlich, dass der Geschwulstknoten innen, nach dem Darmlumen hin, von der cirkulären Muskelschicht des Darms, aussen, nach dem Peritoneum zu, von den Bündeln der longitudinalen Muskulatur und dann auf der Höhe seiner Kuppe nur noch von der Serosa begrenzt wird. An den seitlichen Polen sieht man deutlich, wie sich die beiden Muskelschichten von einander trennen, die innere sich über die innere Geschwulstoberfläche hinwegzieht, während die bisweilen etwas aufgelockerte Längsmuskulatur sich der äusseren Peripherie des Knotens anschmiegt, indem das dünne Muskelband aber bald aufhört. Man muss annehmen, dass die äussere, longitudinale Muskelzone infolge des Druckes des gerade nach der äussern Darmoberfläche wachsenden Knotens atrophisch zu Grunde geht, während die transversalen Muskelbündel nach dem lockeren submukösen Zellgewebe leichter auszuweichen vermögen. Uebrigens können sich dann aber auch die inneren Muskelzüge durch vorwachsendes Geschwulstgewebe an einzelnen Punkten mehr und mehr verdünnen. Zuweilen schieben sich an den seitlichen Partien der Knoten kleine Züge der Darmmuskulatur kulissenartig in die auch seitwärts proliferirende Neubildung vor. Etwas tiefer einschneidende Muskelzüge finden sich dann, wenn ein makroskopisch einheit-

[1]) Mittheil. d. Zoolog. Station Neapel Bd. XII: Referat in d. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie Bd. XV, 1898, Heft 1.

lich erscheinendes Knötchen sich unter dem Mikroskope in mehrere kleinere Nodositäten zerlegt, so dass es sich hier als lappiges, höckriges Gebilde verräth. Nicht ohne Belang ist der Umstand, dass wir einige Male einen kurzen bandförmigen Fortsatz des Neoplasma zwischen die beiden Muskelschichten der Nachbarschaft auslaufen sahen. Die Muskelbündel des Darms grenzen sich bei genauerem Zusehen scharf von dem eigentlichen Geschwulstgewebe ab, einmal durch den charakteristischen Glanz der glatten Muskelfasern, dann durch die prononcirte Färbung ihres Protoplasmas in Eosin und Picrinsäure (van Gieson oder Picrocarmin). Diese besonderen Eigenschaften der Muskelzellen müssen allerdings ins Auge gefasst werden, weil auch zahlreiche Elemente in dem Tumor verwandte Kernformen darbieten. Das Gewebe des Knotens ist meistentheils ziemlich kernreich, doch ist der Zellenreichthum in den verschiedenen Knoten wie auch in den einzelnen Abschnitten desselben Knotens wechselnd. Im allgemeinen zeigen die Geschwülste einen Aufbau aus einer bindegewebigen Grundsubstanz mit meist spindelförmigen Zellen, welch' letztere an vielen Stellen so stark entwickelt sind, dass alle Uebergänge von einem Fibrom zum Fibrosarcom und Spindelzellensarkom erkennbar sind. Dabei durchflechten sich dann die einzelnen faser- oder zellreicheren Bündel in den verschiedensten Richtungen, so dass sie im mikroskopischen Bilde in wechselnden Durchschnitten neben einander liegen. An den Querschnitten erkennt man einen kleinen runden Kern im Innern eines blasstingirten, nach van Gieson hellgelbgefärbten Protoplasmaleibes an den Zellen, während im Längsschnitte die Zellkörper sich oft nicht scharf von der Grundsubstanz abheben und ihr Kern als ovale oder mehr längliche, gestreckte, auch leicht geschlängelte Gebilde zu Tage treten. An der Grundsubstanz markirt sich die fibrilläre Zeichnung recht deutlich und namentlich bei Immersion sieht man theils längere Bänder mit fasriger Struktur theils weit auseinander weichende Fibrillen, die dann ein lockeres, wellig-fasriges Gewebe mit eingestreuten langen Kernen bilden. Sehr wichtig erscheint es, van Gieson-Präparate zum Vergleiche heranzuziehen. Hier zeigt sich deutlich, dass in den einzelnen Knoten die Masse der breiten, intensiv rothgefärbten Bindegewebszüge schwankt. In einem grösseren Knötchen sind reichlichere leuchtend rottingirte Bindegewebsbalken und Streifchen, so dass sie stellenweise nur vereinzelte Spindelzellen zwischen sich fassen. Weiterhin treten dann die rothen Fibrillen mehr auseinander und umschliessen Spindelzellen mit deutlich zugespitzten Enden oder auch längere unregelmässig fasrig erscheinende, blassgelb gefärbte, mit ähnlichen Kernformen ausgestattete Bündel. Im allgemeinen gehen von den breiteren rothen Bindegewebszügen schmälere Bündelchen, endlich feine rothe Fäserchen ab, die entweder in leichter welliger Schlängelung dahinziehen oder ein feinmaschiges Netzwerk bilden, das nun die Spindelzellen oder auch die bereits erwähnten,

in van Gieson blassgelb tingirten faserigen Elemente umschliesst. Diese entweder zu deutlich fibrillär gebauten Bändern zusammengeschlossenen oder häufig ganz weit auseinandergefaserten, nach van Gieson mattgelb gefärbten Bündel in der Grundsubstanz sind es, deren Deutung nicht ganz einfach erscheint. Dass sich jüngere Bindegewebsfibrillen nach der angegebenen Methode noch gelblich tingiren können, kann man an entsprechenden Geweben beobachten (z. B. in Geschwülsten von embryonalem Gewebstypus), andererseits wird man auch auf das Vorhandensein markloser Nervenfasern bei den in Rede stehenden Tumoren fahnden müssen. Die oft gestreckten, länglichen, manchmal fast stäbchenförmigen Kerne sind mit Sicherheit zur Entscheidung nicht zu verwerthen, da auch sehniges Bindegewebe und Spindelzellen gleiche Kernformationen enthalten können. Es fanden sich einzelne Bündel in dem fasciculären Tumor, bei denen gelb tingirte Bänder in ziemlich parallelen Zügen angeordnet waren und ebenso die Kerne, welche in gewissen Intervallen folgten. An anderen Stellen waren die gelbtingirten Fasern dagegen wie auseinandergefranst und die Zahl der Kerne für die fibrilläre Masse relativ spärlich, überhaupt schwankend. Es wurde ferner die Markscheidenfärbung von Weigert herangezogen, um ev. in dem Befund einer vereinzelten markhaltigen Faser den Hinweis zum Wege der gesuchten Erkenntniss zu finden. Aber solche Elemente waren nicht zu entdecken, auch liess sich nirgends eine das Perineurium markirende circuläre Bindegewebshülle um ein zweifelhaftes Faserbündel konstatiren. Die Nachvergoldungsmethode von Apáthy mittels Goldchlorid (cf. oben) ergab ebenfalls kein eindeutiges Resultat, und bei nachträglichen Macerationsversuchen des gehärteten Materials in Drittel-Alkohol etc. wurden die ovalen Kerne nur deutlich im Innern von Spindelzellen isolirt. So wenig sich nach alledem über das Verhalten der Remakschen Fasern in den Tumoren zur Zeit ein abschliessendes Urtheil abgeben lässt, namentlich über eventuelle Vermehrung derselben, so bestimmt kann ich über den Befund von Ganglienzellen Auskunft geben. Ein bequemes Vergleichsobject für die Ganglienzellen in dem Tumor lieferten die gleichen Elemente in dem unveränderten submukösen Meissnerschen Nervenplexus und ebenfalls in dem Plexus myentericus neben den Tumoren, wo sie auf den Schnitten häufiger zu Gesicht kommen. Die Ganglienzellen lagen nun sowohl in der Peripherie des Geschwulstgewebes, in der Nähe der anstossenden Muskelschichten der Darmwand, als auch mitten im Innern der Neubildung und wurden in einer grösseren Zahl von Schnitten sämmtlicher Knoten (mit Ausnahme der grössten nur partiell untersuchten Geschwülste) aufgefunden. Bei einem Zwillingsknoten fanden sie sich besonders in dem Winkel, den beide an der circulären Muskelschicht miteinander bilden. Wenn sie in der Peripherie lagen, wurden sie nur dann als Theile der Knoten angesprochen, wenn sie bereits in das charakteristische Geschwulstgewebe ein-

gebettet waren. Die Ganglienzellen liegen nun bald isolirt, bald in kleineren (zu 2, 3) oder grösseren Gruppen (etwa zu 10) beisammen und bilden im letzteren Falle längliche oder mehr rundliche Häufchen. Sie finden sich zwischen den sich durchkreuzenden Zell- und Faserbündeln, lagern in für sie ausgesparten Räumen, erscheinen manchmal aber auch mitten im Gewebe eingeschlossen, ohne umscheidende Kapsel. Die Ganglienzellen besitzen verschiedene Grösse, die grösseren sind 26 bis 33 μ lang und 17 bis 23 μ breit, ihre Gestalt ist kuglig, rundlich oder oval, bisweilen geht ein Fortsatz nach einer Seite ab, oder es ziehen feinere Fasern zu der Wand des sie umgebenden Gewebes. Das Protoplasma der Ganglienzellen erscheint in der gewöhnlichen Weise granulirt, Pigment wurde nicht gesehen, dagegen zuweilen einzelne kleine Vacuolen im Zellleibe. Der Kern ist meist einfach und liegt in der Regel excentrisch; an den kleineren Ganglienzellen erscheint er etwas dunkler, an den grösseren hell, bläschenförmig. Innerhalb der Kernmembran liegen verschieden grosse Chromatinkörnchen und ein runder grosser Nucleolus. Im Innern der grösseren Kernkörperchen einzelner Ganglienzellen markirt sich zuweilen ein helles, rundes, kleines Gebilde, welches an die von Ruzicka[1] und Obersteiner[2] in den Ganglienzellen des Rückenmarkes beschriebenen Körperchen erinnert. Nur selten finden sich Ganglienzellen mit 2 Kernen, wie man solchen auch sonst in den sympathischen Ganglien begegnen kann. Zum Schlusse der Bemerkungen über die Ganglienzellen in den Geschwülsten sei erwähnt, dass sich in ganz wenigen Ganglienzellen kein Kern vorfand, sei es, dass der letztere auf dem Durchschnitt durch eine grössere Ganglienzelle nicht getroffen ist, sei es dass derselbe auch bereits geschwunden ist. Auch im Bereiche der angrenzenden normalen Darmpartien kamen in den kleineren Plexus solche Ganglienzellen ohne Kern zu Gesicht. Dieser Punkt musste deswegen Erwähnung finden, weil von Recklinghausen in Darmknoten neben multiplen Fibromen der Haut das Vorkommen, „atrophirter" kernloser Ganglienzellen (s. o.) angegeben hat. Da der Forscher ein körniges Protoplasma an diesen Elementen beschreibt, so könnte seine Deutung wohl zutreffen, obwohl es sehr auffallend erscheinen muss, dass es ihm niemals gelang, einen Kern in den Körpern aufzufinden. Jedenfalls möchte es uns scheinen, als hätten dem Forscher doch vielleicht auch jene Gebilde vorgelegen, auf die wir nun zu sprechen kommen müssen. In fast sämmtlichen Schnitten von den untersuchten Knoten fallen schon am ungefärbten Präparate, ja bereits am frischen Zupfpräparate stark glänzende Schollen auf, die von vornherein die grösste Aufmerksamkeit erregen. Diese Körper-

[1]) Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie Bd. XIV.

[2]) Ibidem Bd. XV, Heft 1. — Uebrigens sieht man derartige helle runde Gebilde auch manchmal in den Kernkörpchen grosser Geschwulstzellen.

chen erscheinen glasig, homogen, enthalten nur ganz selten ein paar kleinere helle Lücken. Die kleinsten Gebilde sind rundlich oder mehr stäbchenförmig, länglich, die grösseren erscheinen meist rund, oval oder eckig, polyedrisch, nur selten cylindrisch und sind öfters mit einzelnen kurzen Fortsätzen ausgestattet. Die Grösse der kleinsten Körperchen entspricht etwa der eines rothen Blutkörperchens, die grössten messen 36 bis 50 μ. In manchen Knoten finden sie sich so zahlreich, dass man bis 2 Dutzend und darüber in einem Gesichtsfeld wahrnehmen kann. Sie färben sich in Methylenblau und Haematoxylin mattblau an, in Haematoxylin und Eosin violett, nach van Gieson feuerroth, während die Ganglienzellen in dem nämlichen Schnitte ein bräunlich gelb gefärbtes Protoplasma aufweisen. So sehr diese runden oder ovalen Körperchen auch an Ganglienzellen erinnern mögen, zumal sie häufig auch durch eine kleine Lücke von dem übrigen Gewebe getrennt erscheinen, so lässt sich ihre Abstammung aus Zellen doch in keiner Weise wahrscheinlich machen. Die glänzenden Schollen erscheinen kernlos und nur an ganz wenigen Orten liegt ihnen ein Kern inniger an. Vielmehr sprechen alle Anzeichen dafür, dass diese hyalinen Körperchen in ihrer wechselnder Grösse und Gestalt aus einer Metamorphose der bindegewebigen Grundsubstanz entstehen. In diesem Sinne deuten sich leicht die cylindrischen, mehr bandförmigen glänzenden Elemente und dafür plädirt die Rothfärbung nach van Gieson. Man kann denn auch Uebergänge der Fibrillenbündel in solchen hyalinen Massen sehen und erkennt an Präparaten, die nach van Gieson gefärbt sind, dass die Schollen manchmal als spindlige, rothgefärbte Anschwellung von Bindegewebsfasern beginnen. Es sei noch bemerkt, dass die hyalinen Bildungen weder mit Methylviolett noch mit Jod Amyloidreaction geben. Betreffs weiterer histologischer Elemente in den Geschwülsten ist noch hinzuzufügen, dass nach Behandlung der Schnitte mit Weigert's Färbung[1] für elastische Fasern mehrfach isolirte oder in kleinen Gruppen angeordnete elastische Fäserchen in und zwischen den Zügen des Geschwulstgewebes sichtbar sind; reichlicher sind die elastischen Fasern im Anschluss an grössere Blutgefässe und unter der serösen Oberfläche, wo die oberflächlicher gelegenen Partien wie von einem zierlichen elastischen Netz durchsponnen erscheinen. Die Serosa selbst ist als ein schmaler, kernarmer Bindegewebssaum erhalten, der über dem Knoten etwas verdichtet erscheint. In einzelnen Knoten ist der seröse Ueberzug von kleinen lymphoiden Rundzellen reichlicher durchsetzt. — Schon die kleineren Knoten enthalten ziemliche reichliche feinere, meist capilläre Blutgefässe, die theils collabirt, theils weit und mit Blut gefüllt erscheinen und sich besonders zwischen den Gewebsfascikeln verzweigen. Auch Venen und Arterien

[1]) Centralbl. f. allg. Pathologie Band IX, 1898, p. 289.

werden bemerkt. Als eine Besonderheit zeigt sich bereits an einem etwa kleinkirschengrossen Geschwulstknoten eine Anzahl makroskopisch sichtbarer kleiner weissen Streifchen, die sich unter dem Mikroskope als Verkalkungsstreifen zu erkennen geben. Kleine Kalkkörnchen liegen in geringerer oder grösserer Menge und zwar im nächsten Umfange von Blutkapillaren. So erhalten die Gefässchen in Haematoxylin-Präparaten blaue Säume, die sich im Querschnitt als Ringe, im Längsschnitt als längere Streifen darstellen und Kalkinprägnationen der perivasculären Bindegewebsmäntel entsprechen. Bei Salzsäure-Zusatz verschwinden die Körnchen ohne Gasbildung.

Wenden wir uns endlich zu den grössten Tumoren, so sind an denselben besonders folgende Eigenschaften bemerkenswerth. Ein grösserer Theil der Knoten erscheint von kernarmem, sehnig-schwieligen Bindegewebe durchsetzt und letzteres wechselt mit spindelzellreichen, mehr sarcomatösen Partieen ab. In dem zellreichen Parenchym verlaufen reichliche dünnwandige Gefässe, meist weite Venen, deren Inhalt mehrfach aus geronnenem Blut, zum Theil mit eingeschlossenen hyalinen, kugligen Bildungen besteht. Sein besonderes Gepräge erhält der grössere Knoten aber durch ausgedehnte Blutextravasate und Pigmentirungen. Die Blutungen haben sowohl im zellreichen wie sklerosirten Bindegewebe ihren Sitz und bilden zwischen den Fascikeln des letzteren vielfach streifige Herde. Das Pigment, welches stellenweise, namentlich an der Grenze gegen die kernreiche Gewebsbezirke, sehr dicht abgelagert erscheint, entspricht theils dem braunen Haemosiderin, theils dem aus demselben durch den diffundirenden Schwefelwasserstoff hergestellten pseudomelanotischen Pigment und liegt fast überall innerhalb von ziemlich grossen Zellen mit einem Kern. Einige leicht bräunlich erscheinende Bindegewebsbalken nehmen bei Behandlung mit Schwefelammonium ebenfalls eine diffuse grünschwärzliche Färbung an. Andere Bindegewebsbalken erscheinen nach Maassgabe der Haematoxylin-Färbung und Salzsäure-Reaction diffus kalkig imprägnirt. Endlich findet sich mehr im Centrum ein kleiner Bezirk mit schmalen, kernlosen, durch extravasirte Blutkörperchen auseinandergerissenen Bindegewebszügen, die eine auffallende orangegelbe Verfärbung darbieten. Wie die Schwefelsäure-Reaktion bestätigt, liegt eine diffuse Haematoidin-Ausscheidung in einem nekrotischen Revier vor. — In diesen grossen Knoten konnten keine deutliche Ganglienzellen aufgefunden werden.

Aus der mikroskopischen Untersuchung lässt sich zunächst mit völliger Bestimmtheit entnehmen, dass die multiplen Geschwülste in der Darmwand von dem Nervenapparat derselben ihren Ursprung genommen haben, trotzdem bei der Section des Falles kein Hinweis auf diese Quelle zu finden war.

Die konstante, charakteristische Entwicklung der Tumoren zwischen den beiden Muskelhäuten des Darmes, wo sich die zahlreichen kleinen Ganglien des Auerbach'schen Plexus myentericus in weiter Verbreitung finden, sowie der sichere Nachweis von Ganglienzellen in den Knoten beweisen den nervösen Ursprung der multiplen Geschwulstbildung, die danach zunächst im älteren Sinne als „multiple Neurome" der sympathischen Darmnerven anzusprechen sind. Bezüglich des Aufbaus der Neoplasieen findet sich zunächst ein in seiner quantitativen Entwicklung und in seinem Zellreichthum wechselndes, theils locker fibrilläres, theils derb sclerosirtes Bindegewebe, welches an sich schon fasciculär angeordnet ist. In dieses Binde- und Spindelzell-Gewebe sind mässig reichliche Blutgefässe eingelagert. Das Eigenartige des Gewebstypus wird durch den Gehalt an den oben genauer geschilderten hyalinen Körperchen und das Vorhandensein von nervösen Bestandtheilen gebildet.

Ganglienzellen wurden in jedem Knoten in einer grösseren Schnittreihe nachgewiesen, manchmal fanden sich bis 3 Gruppen von Ganglienzellen in einem Schnitte, doch folgten auch wieder ganze Serien, in denen das Suchen nach Ganglienzellen erfolglos blieb. Ihre Lagerung war eine theils peripherische theils mehr centrale im eigentlichen Tumorgewebe, bald fanden sie sich in Einzelexemplaren, bald in Gruppen. Immerhin war die Zahl der Ganglienzellen eine so geringe, dass es erst einigen Suchens bedurfte, um sie zu demonstriren. Doch wird man angesichts des Umstandes, dass diese Elemente auch mitten im Inneren der Knoten lagen, sehr wohl mit der Thatsache rechnen müssen, dass eine geringe Proliferation der Nervenzellen stattgefunden hat, auch wenn man die Zahl der Ganglienzellen im Plexus myentericus nicht unterschätzt. Was nun die Nervenfasern betrifft, so ist schon bei der detaillirten Beschreibung die Schwierigkeit ihres sichern Nachweises betont worden, zumal äussere Umstände eine genaue Untersuchung des frischen Materials störten. Eine grössere Zahl von Faserbündeln, die sich nach van Gieson mattgelb tingirten, wiesen eine so prononcirte fibrilläre Zeichnung, ja vollkommen fibrilläre Zerfaserung auf, wie sie auf Schnitten bei marklosen Nervenfasern unseres Wissens nicht angetroffen sind, obwohl unsere Kenntnisse auf diesem pathologisch-histologischen Gebiete noch als recht minimale bezeichnet werden müssen. Klebs[1] giebt an, dass sich bei Neuromen selbst markhaltige Nervenfasern in feine Faserbündel umwandeln, die mit zelligem Bindegewebe verwechselt werden können. Aber obwohl auch innerhalb der einzelnen in sich abgeschlossenen gelb tingirten Bündel keine markhaltige Faser bemerkt wurde, möchten wir doch nicht ableugnen, dass es sich hier wegen der parallelen Gruppirung der Bündel und der Gestalt und Anordnung der Kerne um Bündel

[1]) Klebs, allgem. Pathologie 1889.

markloser, Remak'scher Fasern handelt, deren sichere Legitimation uns freilich mangels zuverlässiger Kriterien für ihren Nachweis in Schnittpräparaten bisher versagt ist. Wir dürfen nach alledem die vorliegenden Geschwülste als Bildungen des Auerbach'schen Nervenplexus bezeichnen, die sich aus fibromatösen und nervösen Elementen aufbauen, die sich wegen der nicht abzuweisenden Proliferation der nervösen Bestandtheile den wahren Neuromen nähern und zu jenen Uebergangsformen gezählt werden dürfen, die Virchow[1] mit dem Namen der „zusammengesetzten" oder „gemischten Neurome" belegte. Hätte man dem Namen „Neurofibrom" nicht bereits für reine Fibrome der Nerven in Gebrauch gezogen, so würde er für derartige Geschwülste, an deren Bildung neben der Bindesubstanz auf das nervöse Gewebe unter Proliferation theilnimmt, am Platze sein, wie man von Fibromyom etc. zu sprechen pflegt.

Wenn wir die multiplen Geschwülste unserer Beobachtung mit den spärlichen früherenPublikationen vergleichen, so kommen hier nur die Fälle v. Recklinghausen's und Kohtz' in Betracht, da nur hier histologische Untersuchungen ausgeführt sind. In beiden Fällen bestand eine Combination der Knoten am Magen und Darm mit multiplen Fibromen der Haut. Was in diesen Fällen mit Wahrscheinlichkeit vermuthet werden konnte, ist durch unsere Beobachtung erwiesen: Es giebt fibroneuromatöse Geschwülste, die sich von dem Plexus myentericus entwickeln und sowohl makroskopisch wie mikroskopisch sehr viel gemeinsame prägnante Züge besitzen. Sie können eine Theilerscheinung einer über weite Gebiete des Nervensystems ausgedehnten Geschwulsterkrankung sein, können aber auch hier als multiple Tumoren einer einzigen Localität auftreten. Ja der früher von uns gesehene Fall, der bei Kohtz kurz erwähnt ist, scheint dafür zu sprechen, dass selbst die Zahl der Geschwülstchen am Plexus myentericus ganz gering sein kann. Gemeinsam ist in den wenigen bisher vorliegenden Beobachtungen die Neigung, den Magen und oberen Dünndarm, Duodenum und Jejunum zu bevorzugen, gemeinsam die Lage, das Verhalten zu den Muskelhäuten des Darms. Die Knoten entwickeln sich besonders nach der Darmoberfläche, sodass die Längsmuskelschicht auf der Höhe der äusseren Kuppe bald schwindet, die Geschwülstchen dann hier subperitoneal zu liegen kommen. Von den histologischen Eigenthümlichkeiten ist neben den besonderen Beziehungen zur Darmmuskulatur das die Knoten konstituirende, ziemlich gefässreiche und mehrfach recht zellreiche Bindegewebe sowie das Vorhandensein eigenartiger hyaliner, rundlicher, eckiger oder mehr gestreckter Bildungen zu erwähnen, Erscheinungen, die dem histologischen Bilde ein bestimmtes Aussehen verleihen. Sehr bedeutsam ist ferner, dass sich in allen 3 Fällen die Neigung zur Bildung hämorrhagischer Sar-

[1]) Virchow, Geschwülste Bd. III p. 244.

come verräth. Gerade die Haematoidinbildung in den necrotischen Bindegewebszonen eines unserer Knoten zeigt die unter Blutungen einhergehende Gewebszerstörung an. In den Fällen von v. Recklinghausen und Kohtz ist über einen sicheren Befund von nervösen Elementen im Geschwulstgewebe nichts angegeben und doch dürften die Geschwulstbildungen, wie wir aus der eigenen Anschauung der Präparate des von Kohtz publicirten Falles versichern können, keinesfalls für principiell verschiedene Geschwülste erachtet werden. Das ganze Bild der als Theilerscheinung einer multiplen Neurofibromatosis auftretende Darmknoten bot zunächst mit unserer isolirten Geschwulstbildung eine ganz frappante Aehnlichkeit und erst die genauere Untersuchung deckte den Gehalt an nervösem Gewebe in unserem Falle auf. Diese Beobachtung erscheint aber darum von einigem Belange, weil sich aus ihr zu ergeben scheint, dass man nicht immer und in jeder Hinsicht zwischen den reinen Fibromen der Nerven und den Neuromen mit aktiver Betheiligung der Nervensubstanz eine scharfe Grenze ziehen kann. Dass eine Brücke von hüben nach drüben führt, hat ja auch Virchow anerkannt, wenn er den Begriff eines gemischten Neuroms in diesem Sinne formulirt.

Von einigem Interesse muss es darum auch an dieser Stelle erscheinen, wenn in jüngster Zeit Knauss[1] über multiple echte Neurome an der äusseren Haut Bericht erstattet hat: neben den multiplen Fibromen der kleinsten cutanen Nerven giebt es auch recht ähnliche klinische Bilder erzeugende wahre Neurome, deren Quelle der Autor mit gutem Rechte auf das sympathische Nervensystem zurückführt. Darin liegt aber eine Differenz zwischen beiden multiplen Geschwulstformen der Haut: dort Fibrome aus den Endästchen des peripherischen Nervensystems hervorgewachsen, hier Neurome aus dem weniger centralisirten sympathischen Nervensystem. Eine Summe glücklicher Umstände gestattete Knauss den auf sichere Methode gestützten Nachweis, dass in seinem Falle multiple Neuromata amyelinica gangliosa vorlagen, die eine gewisse Aehnlichkeit mit den Bildern unserer Darmknoten zur Schau tragen. Freilich ist die Menge der Ganglienzellen in den von Knauss beschriebenen Hautgeschwülsten beträchtlich grösser gewesen als in unserer Beobachtung, denn der Autor notirt sie als sehr zahlreich und in jedem Schnitte vorhanden. Nimmt man hinzu, dass man gewöhnlich im Bereiche der betroffenen Hautschichten keine Ganglienzellen zu Gesicht bekommt, so springt hier die Proliferation dieser Elemente besonders deutlich ins Auge. Ebenso wurde der reichliche Nachweis markloser Fasern schon durch die frische Untersuchung ermöglicht, und dann wird Niemand daran zweifeln, dass solche von einer Perineurium-artigen Hülle umschlossenen Bündel, wie sie in Fig. 3 zur Darstellung gebracht sind,

[1]) Virchow's Archiv Bd. CLIII p. 29.

Nervenstämmchen entsprechen, zumal wenn noch Ganglienzellen oder feine markhaltige Fasern in den Verlauf der Bündel eingeschaltet sind. Uebrigens deutet der an dem betreffenden Orte erwähnte myxomatöse Charakter der Grundsubstanz darauf hin, dass auch hier das Stützgewebe der Geschwulstbildung nicht ganz unbetheiligt gegenüberstand. Wenn Knauss besonders darauf hinweist, dass bei der Bildung der echten, zumal Ganglienzellen enthaltenden Neurome das sympathische Nervensystem eine hervorragende Rolle spielt, so trifft das auch für unsere Beobachtung zu. Aber die multiplen Geschwülste der Plexus Auerbachii zeigen doch auch, was man seit dem Erscheinen der Monographie v. Recklinghausen's wieder und wieder gesehen hat, nämlich, dass die multiple Fibromatosis auch das sympathische Nervensystem befallen kann, wenn man auch die Schwierigkeit des Auffindens Remak'scher Fasern nicht ausser Acht lassen mag.

Das Resultat der vorliegenden Untersuchung möchten wir in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Es giebt sowohl in Gemeinschaft mit multiplen Neurofibromen der Haut und peripherischen Nerven wie ohne solche auftretende meist multiple analoge Tumoren der Darmwand, welche von dem Auerbach'schen Plexus myentericus ausgehen.
2. Dieselben sind durch ihre Lage und ihren histologischen Bau hinreichend charakterisirt, um auch in jedem Einzelfall erkannt zu werden. Es sind das durch ihren allerdings etwas wechselnden Gehalt an eigenartigen hyalinen Bildungen bemerkenswerthe fibromatöse bis sarcomatöse Tumoren, an deren Aufbau aber auch Ganglienzellen und Nervenfasern Antheil nehmen können. Gerade der letztere Punkt ist weiterhin zu beachten.
3. Man wird sich auch bei der Sectionsdiagnose der Myome und Fibrome der äusseren Darmwandschichten an die Existenz der oben geschilderten Geschwüste zu erinnern haben.

Vielleicht soll ich zum Schlusse noch hinzufügen, dass ich in den Darmknoten wie auch bei multiplen Fibromen der Haut ohne Erfolg nach Leprabacillen gesucht habe, nachdem von Recklinghausen auf gewisse anatomische Analogieen zwischen der Lepra und den multiplen Neurofibromen hingewiesen hat. Das Gemeinsame beider Processe dürfte auch mehr in der hervorstechenden Bevorzugung des Nervenapparates als in der Aetiologie gelegen sein; immerhin ist es nicht ohne jedes Interesse, dass wir in der Lepra einen bacillären Infectionsprocess kennen, bei dem sich einige Züge in der Krankheitsphysiognomie mit den Erscheinungen der ätiologisch unaufgeklärten multiplen Neurofibrombildung decken. Auch auf die Differenzen beider Krankheiten hat schon v. Recklinghausen (l. c. p. 72) hingedeutet.

Ein Fall von Lymphdrüsen- und Bauchfells-Tuberkulose, combinirt mit Myelo-Lieno-Lymphatischer Leukämie.

Von

Dr. med. Paul Brückmann

aus Dresden.

Wie allgemein bekannt, wurden gerade in neuerer Zeit die Beziehungen zwischen der sogenannten Pseudoleukämie (Cohnheim) und der Tuberkulose vielfach erörtert. Von besonderem Belange ist entschieden die von Baumgarten, M. Askanazy und Weishaupt festgestellte Thatsache gewesen, dass es eine Form von Lymphdrüsentuberkulose giebt, die klinisch unter einem der Pseudoleukämie sehr ähnlichen Bilde verlaufen kann. So hat unter anderen Askanazy (1) in seiner unter der Leitung Baumgarten's verfassten Arbeit einen Fall von isolirter, reiner Lymphdrüsentuberkulose mitgetheilt, welche der „Pseudoleukämie" so ähnlich war, dass er sowohl klinisch, als auch bei der makroskopischen Betrachtung als Pseudoleukämie gedeutet wurde. Man hat sogar, nachdem zahlreichere analoge Fälle bekannt geworden waren, den Versuch gemacht, die Pseudoleukämie überhaupt in Tuberkulose aufzulösen, so Tangl und Brentano (2), jedoch haben Weishaupt's (3) gründliche Untersuchungen diese Annahme widerlegt.

Dass nun aber die echte Leukämie irgend etwas mit der Tuberkulose zu thun habe, ist bis jetzt von keiner Seite angenommen worden. Ja, es ist nicht einmal bekannt, dass eine Combination beider Krankheiten vorkommen könne, wenn man von den so häufigen „latenten" Tuberkulosen (Baumgarten) absieht, die natürlich in leukämischen Leichen ebenso gut gelegentlich gefunden werden können, wie bei beliebigen anderen Leichen. Der nachstehend näher zu beschreibende Fall ist daher entschieden von besonderem Interesse, indem er eine Combination von progredienter älterer primärer Lymphdrüsentuberkulose mit echter myelo-lieno-lymphatischer Leukämie darstellt. Auf Grund einer einzigen solchen Beobachtung ist es natürlich schwierig, eine Ansicht über einen etwaigen Zusammenhang beider Krankheiten zu äussern. Selbstverständlich kann eine nur zufällige Combination von Tuberkulose und Leukämie vorliegen, andrerseits ist aber die Möglichkeit, dass die ältere Lymphdrüsentuberkulose die Leukämie angeregt hat, nicht ganz von der Hand zu weisen,

in Anbetracht der Beobachtungen, wonach z. B. Knochenmarkerkrankungen* die echte myelogene Leukämie auszulösen vermögen. Jedenfalls verdient der vorliegende Fall eine nähere Beschreibung, um die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen dieser in Wirklichkeit vielleicht gar nicht so seltenen Combination hinzulenken.

Krankengeschichte.

Anamnese: Patient Karl R., ein Knabe von 13 Jahren, der am 29. April 1892 in die medicinische Klinik zu Tübingen aufgenommen wurde, giebt an, dass er seit Anfang dieses Jahres nicht mehr die Schule besuchen konnte. Er habe starken Husten bekommen; Stechen auf der Brust und Frieren habe sich eingestellt. Schon seit längerer Zeit habe er Schmerzen an der rechten Halsseite und unter der linken Achsel gehabt, seit 2 Wochen bemerke er eine Anschwellung an diesen Stellen, ebenso eine solche in der Leistengegend und dem Hoden.

Die Mutter, welche den Knaben besucht, erzählt noch nachträglich, dass der Knabe schon seit Beginn des Jahres viel über Müdigkeit geklagt habe und schon seit längerer Zeit an häufigem Nasenbluten leide. Die Drüsenanschwellungen und die dicke Nase sollen erst seit einigen Wochen bestehen.

Status praesens: Patient ist ein Knabe von schmächtigem Körperbau, geringem Ernährungszustande, blassem Aussehen. Die Schleimhäute sind stark anämisch, die Hautdecken blass, trocken; die Nasenwurzel ist breit; in der Mundhöhle nichts besonderes zu constatiren. Zahlreiche geschwollene Drüsen, die auf Druck empfindlich sind, finden sich an folgenden Stellen des Körpers: am Unterkiefer, am Hals in den Supraclaviculargruben, in den Achselhöhlen, in der Leistengegend. Die Grösse dieser Drüsen geht bis zu der einer Wallnuss. Der Thorax ist breit, in den unteren Theilen ausgedehnt. Am Sternum finden sich keinerlei Veränderungen, die Lungenlebergrenze findet sich auf der 6. Rippe. Hinten unten sind die Lungengrenzen beiderseits gleich; das Athemgeräusch ist vesiculär. Die Herzdämpfung beginnt auf der 4. Rippe, reicht nach rechts reichlich zum linken Sternalrande, der Spitzenstoss findet sich im 4. Intercostalraum, ein wenig einwärts von der Mammillarlinie. An der Herzspitze ist ein leises systolisches accidentelles Geräusch wahrzunehmen. Puls 104. Die Leberdämpfung überragt den Rippenbogenrand um einen Querfinger. Das Abdomen ist voll, auf Druck empfindlich; links ist ein derber Tumor zu fühlen, der mit scharfem Rande neben dem Nabel endigt. Dieser Tumor entspricht der bedeutend vergrösserten Milz, die in der Breite 12 cm, in der Länge 24 cm

*) Cf. Litten's bekannte Beobachtung, betreffend einen Fall von progressiver perniciöser Anämie, der gradatim in typische myelogene Leukämie überging.

misst. Der linke Hoden ist um das Vierfache vergrössert und sehr druckempfindlich. An den Beinen findet sich kein Oedem; der Urin ist klar, schwach sauer, ohne Eiweiss und Zucker. In einem stark mit Wasser verdünnten und frisch untersuchten Blutstropfen sieht man sehr zahlreiche grosse weisse Blutkörperchen.

Ord. Liq. Kal. arsen. 3,0
Aq. Foenicul. 7,0
S. 3 Mal tgl. 10 Tropfen z. n.

2. V. 92. Die Blutuntersuchung ergiebt ein Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen wie 1 : 15. Der Haemoglobingehalt beträgt nach Fleischl 58 %.

4. V. 92. Am ganzen Körper sind geschwollene Drüsen aufzufinden. Die Milz ist vergrössert, reicht bis zur Mittellinie.

11. V. 93. Prof. v. Liebermeister stellt den Patienten in der Klinik vor und bespricht eine eingelaufene Krankengeschichte. Die Untersuchung des Blutes hat eine bedeutende Vermehrung der weissen Blutkörperchen (1 : 15, 1 : 50) ergeben. Die Diagnose wird gestellt auf: Lienale und lymphatische Leukämie.

14. V. 92. Die Drüsenpackete am Halse werden zusehends grösser.

19. V. 93. Hämoglobingehalt nach Fleichl 55 %.

21. V. 92. Der Kranke wird einem Examenscandidaten übergeben. Es wird bei der Besprechung Anamnese und Status wiederholt. Die Diagnose Leukämie wird gestellt, da die Zahl der weissen Blutkörperchen bedeutend vermehrt ist.

23. V. 92. Ein Drüsenpacket unter dem Kinn ist rasch gewachsen und macht starke Beschwerden beim Essen. Die Drüsen sind sehr druckempfindlich.

31. V. 92. Arsen wird ausgesetzt, da der Kranke schon viel genommen und über Magenkatarrh geklagt hat.

7. VI. 92. Mit Arsentropfen wird wieder begonnen.

15. VI. 92. Der Zustand hat sich nicht wesentlich verändert; das Fieber besteht fort (während der ganzen Zeit der Behandlung war am Abend die Temperatur zwischen 38,5° und 39,8°, während am Morgen meist normale Temperaturgrade vorhanden waren). Die Drüsen am Halse haben eher zugenommen. Der Urin enthält viel Urate und Spuren von Eiweiss.

18. VI. 92. Die Drüsen am Halse sind heute stark vorspringend, gespannt, äusserst schmerzhaft. Es treten infolge dessen Athembeschwerden ein. Das Allgemeinbefinden ist ein ungünstiges.

20. VI. 92. Im Urin Spuren von Eiweiss.

23. VI. 92. Die Athemnoth hat in den letzten Tagen nach und nach zugenommen. Früh 1 h Exitus letalis.

Klinische Diagnose: Leukaemia lienalis et lymphatica.

Sectionsprotokoll.

Die am Morgen des folgenden Tages von Herrn Prof. Baumgarten vorgenommene Section ergiebt folgendes: Jugendliche, stark abgemagerte Leiche männlichen Geschlechts, von auffallend blasser, wachsbleicher Hautfarbe, mit mässig reichlichen Todtenflecken an den abhängigen Partieen. Todtenstarre ist gelöst, nur an den unteren Extremitäten noch in ganz geringem Grade vorhanden. Die sichtbaren Schleimhäute sind ebenfalls sehr blass, Icterus ist nicht vorhanden. An den Knöcheln der unteren Extremitäten zeigt sich ein geringes Anasarka, das Scrotum und Praeputium sind stark ödematös. Die Lymphdrüsen des Halses sind kolossal vergrössert; die Packete reichen beiderseits vom Rande des Unterkiefers und der Ohrmuschel bis zur Spitze des oberen Halsdreieckes herab. Ueber und an der rechten Clavikel finden sich auch noch einige geschwellte Lymphdrüsen. Die Axillarlymphdrüsen bilden beiderseits über wallnussgrosse, höckrige Klumpen; auch in den Inguinalgegenden finden sich grosse höckrige Lymphdrüsen-Packete vor. Die Bauchdecken, welche grünlich gefärbt sind, sind ziemlich stark hervorgetrieben. Das Unterhautgewebe des Bauches zeigt nur noch spärliche Reste atrophischen Fettgewebes.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich eine Verwachsung der vorderen Bauchwand mit der Leber durch eine Granulationsmembran, in der miliaren Tuberkeln ähnliche Knötchen eingelagert sind. Die Verwachsung der Leber nach oben erstreckt sich auch auf das Zwerchfell. Der Zwerchfellstand ist rechts am unteren Rande der 5. Rippe, links am unteren Rande der 4. Rippe. Die Leber überragt in der Mammillarlinie den Thoraxrand um 4 Querfinger, in der Mittellinie um Handbreite und berührt links die sehr stark vergrösserte Milz. In der Bauchhöhle finden sich 800-1000 gr einer sanguinolenten, gelblichen Flüssigkeit. Der untere Rand der Milz reicht bis zur Fossa iliaca der linken Seite, das S romanum berührend, nach oben das ganze linke Hypochondrium ausfüllend; sie ist auch mit dem Zwerchfelle verwachsen; ihre Oberfläche zeigt kleine Knötchen. Der vordere Rand der Milz hat mit dem strangförmig zusammengerollten Netze, von dem sie etwas überlagert wird, lose Verklebungen eingegangen. Dieser strangartige Wulst des Netzes ist von zahlreichen tuberkelähnlichen Knötchen durchsetzt. Die Darmserosa ist glatt spiegelnd, blass, zeigt keine deutlichen Knötchen. Die Mesenterialdrüsen sind stark vergrössert, namentlich sieht man an der Radix mesenterii ein über handgrosses, knolliges Packet. Diese geschwellten Drüsen haben auf dem Durchschnitte ein grauweisses bis grau-gelbliches, theilweise ein „trockenkäsiges“ Aussehen, sind aber durchweg fest, d. h. nirgends breiig erweicht. In der rechten Pleurahöhle finden sich 4-500 gr einer klaren sanguinolenten Flüssigkeit, in der linken 250 gr derselben Flüssigkeit. In der Pleura mediastinalis befinden sich zahlreiche, kleinste Knötchen.

Die mediastinalen Lymphdrüsen bilden ein fast faustgrosses, höckriges Packet, ihre Schnittfläche gleicht derjenigen der Mesenterialtumoren; noch ausgesprochener, als dort, zeigen sich, in den centralen Partieen, Stellen von käsigem Aussehen.

Im Pericard finden sich 80-100 gr einer klaren, bernsteingelben Flüssigkeit; die Oberfläche des Epicards ist spiegelnd, ohne sichtbare Knötchen. Die im Herzen befindlichen Gerinnsel zeigen das Bild der gewöhnlichen Cruormassen; die spärlichen Speckhautgerinnsel haben ein opakes, nahezu chocoladenfarbiges Aussehen. Das flüssige Blut zeigt dagegen mehr die gewöhnliche kirschrothe Farbe. Das Herzfleisch ist blass, transparent. Die Klappenapparate sind normal.

Die linke Lunge ist im Oberlappen mit der Thoraxwand durch alte Adhäsionen verwachsen. Die bronchialen Lymphdrüsen sind sehr stark, bis zu über wallnussgrossen Tumoren, vergrössert; noch markirter als bei den mediastinalen Tumoren tritt hier auf der Schnittfläche ein exquisit käsiges Aussehen der centralen und dem Hilus entsprechenden Abschnitte hervor, während die peripheren Theile ein mehr grauweisses, markiges Aussehen besitzen. Die verkästen Bezirke sind stellenweise deutlich erweicht. Die Lunge selbst ist im Ganzen an der Oberfläche, abgesehen von den Verwachsungen, normal, frische Knötchen sind nirgends zu bemerken, nur im Unterlappen zeigen sich zwei alte verkalkte Knötchen. Die Spitze ist etwas knotig verdickt; auf dem Durchschnitte dieser Stelle zeigen sich einige linsengrosse, käsig aussehende Knötchen auf schwielig verdicktem Grunde. Das übrige Gewebe zeigt ausser einem geringen Oedem keine Besonderheiten.

Die rechte Lunge zeigt geringe Compressionsatelektase, am Oberlappen eine frische, fibrinöse Exsudation in Form eines trocknen sammetartigen Belags und sehr zahlreiche subpleurale Ekchymosen. Auf der Pleura selbst sind keine deutlichen Tuberkel zu sehen; die Spitze zeigt keine Knotenbildung. Das Lungengewebe knistert trotz der Compression überall. Auf dem Durchschnitte erscheint das Gewebe von einer geringen Menge schaumigen Serums durchtränkt, sonst ist es überall normal. Die Bronchialschleimhaut ist leicht geröthet, nicht verdickt, von schaumiger Flüssigkeit bedeckt.

Bei Herausnahme der Halsorgane constatirt man zunächst einen brandigen Zerfall der stark vergrösserten Tonsillen und brandige Ulcerationen der Uvula und der hinteren Pharynxwand. Epiglottis, Larynx, Trachea und die Bronchien sind normal. Durchschnitte durch die Halsdrüsentumoren zeigen dasselbe Bild, wie es die Mesenterialdrüsen darboten, also eine im Ganzen grauweisse bis graugelblich gefärbte, noch etwas feuchte Schnittfläche von fast weicher Consistenz. Einzelne der weniger stark vergrösserten Drüsen lassen von dem gelblichen Farbtone nichts erkennen,

sondern zeigen nur ein graues und grauröthliches, ganz den Durchschnitten einfach hyperplastischer Lymphdrüsen entsprechendes Aussehen.

Bei der Herausnahme der Milz sind ausser den genannten Verwachsungen der Organe noch Verklebungen mit dem linken Leberlappen und Fundus ventriculi zu lösen. Die Lymphdrüsen am Hilus sind über Bohnengrösse intumescirt. Dieselben haben auf dem Durchschnitte ein graugelbliches, stellenweise ein käsiges Aussehen. Die Milz selbst hat im Ganzen normale Form, der vordere Rand zeigt die charakteristischen Einkerbungen. Ihre Oberfläche ist mit einem dünnen Häutchen bedeckt, worin zahlreiche kleinste tuberkelähnliche Knötchen eingelagert sind. Die Länge der Milz beträgt 20 cm, die Breite $13^1/_2$ cm, die Dicke 6 cm, ihr Gewicht 980 gr. Auf dem Durchschnitte zeigt sich die Substanz von bräunlichrother Farbe, ist sehr derb. In dieser bräunlichen Grundmasse treten da und dort weisse Knötchen hervor von der Grösse der Lymphfollikel. Tuberkel sind mit blossem Auge nicht zu erkennen.

Bei Herausnahme der linken Niere sieht man eine sehr bedeutende Hypertrophie der retroperitonealen Lymphdrüsen, die zu wallnussgrossen Knoten ausgewachsen sind, aber noch ziemlich vereinzelt liegen. Die Schnittfläche dieser Drüsentumoren gleicht derjenigen der mesenterialen Drüsen.

Die linke Nebenniere ist sehr abgeplattet und atrophisch. Die linke Niere hat eine leicht abziehbare Kapsel, ist vollkommen glatt, die Corticalsubstanz zeigt kleinste Blutungen. Auf dem Durchschnitte hat die Rinde eine graugelbliche, etwas undurchsichtige Farbe. Die rechte Niere zeigt im Ganzen dasselbe Verhalten wie die linke.

Der Dünn- und Dickdarm zeigen normale Inhaltsmassen, an der Schleimhaut keine Veränderungen; insbesondere fehlen Schwellungen der lymphatischen Apparate gänzlich. Im Duodenum befindet sich galliger Inhalt. Die Magenschleimhaut ist mit Schleim bedeckt, ohne sonstige Veränderungen.

Die Leber ist von normaler Grösse, zeigt auf der Schnittfläche normale acinöse Zeichnung, nirgends sind Tuberkel und sonstige Anomalien darin zu finden.

Das Knochenmark zeigt sowohl in den untersuchten Rumpfknochen (Sternum, Rippen) als auch in den Röhrenknochen (Oberschenkel) ein dunkelrothes succulentes „himbeergeleeartiges“ Aussehen: — E. Neumann's „lymphoide Form der leukämischen Knochenmarkserkrankung“.

Nach der Section bespricht Prof. von Liebermeister den Fall in der Klinik. In der Krankengeschichte ist darüber bemerkt:

„Die Diagnose blieb nach der Section noch zweifelhaft. Die leukämischen Veränderungen in den betheiligten Organen wie Milz, Lymph-

drüsen, Knochenmark waren zwar deutlich, daneben fand sich aber in einzelnen Drüsen eine käsige Erweichung und auf dem Peritoneum zwischen Leber und Magen eine grosse Menge kleiner, grauer, wenig umschriebener Knötchen, welche eine grosse Aehnlichkeit mit echten Tuberkeln darboten, so dass an eine Combination von Leukämie und Tuberkulose gedacht wurde. Nach dem vorläufigen Bericht von Herrn Prof. Baumgarten, welcher verlesen wird, scheint die Untersuchung bis jetzt das Resultat ergeben zu haben, dass es sich nur um Leukämie handelt und für Tuberkulose keine Anhaltspunkte aufzufinden sind".

Die fortgesetzte Untersuchung liess jedoch die Betheiligung der Tuberkulose an der Gesammterkrankung evident und unzweifelhaft hervortreten, wie sich aus folgendem

Mikroskopischem Befunde

ergiebt.

Die Bronchial- und Mediastinaldrüsen zeigen in den verkästen Bezirken (s. makroskopische Beschreibung im Sectionsprotokoll) typische frische und verkäste Tuberkel. Die Structur des lymphadenoiden Gewebes ist in diesen tuberkulösen Partieen vielfach verloren gegangen oder hat sich verringert; die Reste desselben schieben sich strangartig zwischen das tuberkulöse Gewebe hinein. In den total verkästen Massen dieser Drüsen finden sich, wenn auch spärlich, so doch absolut sicher als solche charakterisirte Tuberkelbacillen. In den mehr peripheren Partien dieser Drüsen findet sich einfach hyperplastisches lymphadenoides Gewebe ohne Einlagerung von Tuberkelknötchen.

Die Halsdrüsen, die makroskopisch eine graugelbliche, noch etwas feuchte Schnittfläche hatten und durchweg fest, nirgends breiig erweicht waren, zeigten noch einen Unterschied zwischen Rinden- und Markschicht; die Lymphzellen sind gewuchert, die Blutgefässe stellenweise erweitert. Es handelt sich also um einfache, weiche, hyperplastische Lymphome; Tuberkelbacillen oder histologische Zeichen von Tuberkulose konnten nirgends gefunden werden. Dagegen fanden sich in einigen der mesenterialen Lymphdrüsen, sowie in den Drüsen des Milzhilus an den Stellen, welche makroskopisch ein trockenes „käsiges" Aussehen dargeboten hatten, käsige Massen mit frischeren Tuberkeleruptionen am Rande, in denen es deutliche Tuberkelbacillen darzustellen gelang.

Die Knötchen des Netzes sowohl, als auch die des Peritoneum, sowie die miliaren Knötchen der Granulationsmembran, durch welche die Bauchwand mit der Leber verwachsen war, sowie schliesslich die miliaren Knötchen der Pleura mediastinalis zeigten den Bau von Epithelioidzelltuberkeln mit häufigen Riesenzellen, in welchen sich vereinzelt auch Tuberkelbacillen nachweisen liessen.

Mikroskopische Schnitte der Milz zeigten eine starke Zunahme aller Bestandtheile, besonders der zelligen, leukocytären Elemente. Die Follikel sind theils weniger, theils aber stärker vergrössert. Tuberkelbacillen und sonstige Anzeichen für eine tuberkulöse Erkrankung fehlen in der Milz vollständig. Mithin kann es keinem Zweifel unterliegen, dass man es mit einer rein leukämischen Milzerkrankung zu thun hat.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen, die stellenweise auch ein trocken gelbes, „wie käsiges" Aussehen hatten, bieten mikroskopisch im Ganzen dasselbe Bild dar, wie die oben beschriebenen jugularen Lymphdrüsen, d. h. es handelt sich hier um einfache hyperplastische Lymphome. Histologische Zeichen für Tuberkulose oder Tuberkelbacillen konnten hier, trotz eingehender Untersuchung, nicht aufgefunden werden.

Die Untersuchung des aus dem Sternum ausgepressten, gleichmässig himbeerrothen, dickflüssigen Knochenmarks ergiebt eine starke Vermehrung der farblosen Markzellen, die meist einen einfachen, scharf umgrenzten Kern zeigen, bei spärlichem Vorhandensein von kernhaltigen rothen Blutzellen. Daneben zeigten sich zahlreiche „Neumann'sche Krystalle".

Mit dem aus einer Armvene entnommenen Blute wurden Deckglaspräparate dargestellt und dieselben den von Ehrlich angegebenen Färbemethoden unterworfen. Es gelang zunächst in verschiedenen Präparaten an zahlreichen Exemplaren der farblosen Blutelemente eine deutliche Färbung der neutrophilen ε-Granulationen zu erhalten. Die betreffenden Zellen hatten grösstentheils die Form grosser mononucleärer farbloser Elemente (Ehrlich's „Myelocyten"), Zellformen, welche im normalen Blute nicht gefunden werden. Daneben zeigten sich auch neutrophile Körnungen an den gewöhnlichen polynucleären Leukocyten. Die neutrophilen Körner erschienen stark violett, das Hämoglobin gelblich (orange) und die eosinophilen Körner grau gefärbt; die Kerne grünlich. In den Blutpräparaten, mit denen die Färbung auf „eosinophile" Zellen vorgenommen wurde, zeigten sich die spärlichen, rothen Blutkörperchen kupferroth, die eosinophile α-Körnung schön roth gefärbt. Die Kerne der grossen mononucleären Zellen und die der normalen weissen Blutkörperchen erscheinen blau. In den mit concentrirten Methylenblau gefärbten Präparaten konnte eine Vermehrung der Zellen mit basophilen Granulationen (Lymphocyten) nicht nachgewiesen werden. In den frisch dargestellten Blutpräparaten waren die gleichen octaedrischen, langgedehnten, glänzenden Neumann'schen Krystalle, wie in den Knochenmarkspräparaten nachzuweisen.

Zusammenfassung der mikroskopischen Resultate.

Im erkrankten Knochenmarke finden sich in reichlicher Anzahl die charakteristischen Neumann'schen octaedrischen Leukämiekrystalle. In allen Drüsen der Brust- und Bauchregion, die bei der makroskopischen Be-

sichtigung auf dem Durchschnitte eine trockenkäsige, partiell erweichte Masse darboten, konnte mikroskopisch der Nachweis der Tuberkulose durch das Auffinden der Tuberkelbacillen und der charakteristischen Tuberkelstructur in den käsigen Massen erbracht werden und auch die Knötchen im Peritoneum, im Netze und in der Pleura mediastinalis erwiesen sich sowohl durch ihren histologischen Bau, d. h. Structur des Riesenzelltuberkels, als auch durch die sich darin findenden Tuberkelbacillen als Producte echter Tuberkulose. Im Knochenmarke, sowie in der Milz und in denjenigen Lymphdrüsen, welche makroskopisch graue bis graugelbliche Farbe, saftige Schnittfläche und kein käsiges Aussehen zeigten, sondern das Bild einfacher, weicher, hyperplastischer Lymphome mit Erhaltung des typischen Lymphdrüsenbaues darboten, wurden sowohl die histologischen Kennzeichen der Tuberkulose, als auch die Tuberkelbacillen gänzlich vermisst, das Verhalten deckte sich hier vielmehr völlig mit rein leukämischen Processen. Nach alledem kann es, besonders wenn man noch die Resultate der Blutuntersuchung in Betracht zieht, keinem Zweifel unterliegen, dass man es im vorliegenden Falle mit einer Combination von myelo-lieno-lymphatischer Leukämie* mit älterer käsiger Tuberkulose zahlreicher Bronchial-, Mediastinal- und Mesenterialdrüsen, sowie frischer miliarer Bauch- und Brustfelltuberkulose zu thun hatte. Bemerkenswerth ist dabei, dass auch die zuvor tuberkulös erkrankten Drüsen in den leukämischen Process hineingezogen gefunden wurden. Es erscheint zunächst, wie schon eingangs erwähnt, nicht ganz undenkbar, dass die ältere Lymphdrüsentuberkulose vielleicht den Anstoss zur Entwicklung der Leukämie gegeben, obwohl diese Annahme für unseren Fall dadurch an Wahrscheinlichkeit verloren hat, weil die Lymphdrüsen, trotz ihrer erheblichen hyperplastischen Schwellung, offenbar nur sehr wenig an der leukämischen Blutveränderung betheiligt waren, indem sich, wie wir gesehen haben, die Lymphocyten („basophile" Zellen) nicht auffällig vermehrt zeigten. Mit grösserer Wahrscheinlichkeit ist hiernach umgekehrt daran zu denken, dass die sich entwickelnde Leukämie den chronischen tuberkulösen Process in den Brust- und Bauch-Lymphdrüsen zu acuterer Progression angefacht habe. Weitere Beobachtungen müssen lehren, ob für diese Vermuthungen eine breitere Basis gewonnen werden kann.

*) Durch obige Bezeichnung: „myelo-lieno-lymphatische Leukämie" soll die Frage, ob ausser dem Knochenmark auch die Milz und die Lymphdrüsen an dem Zustandekommen der specifischen Blutveränderung betheiligt sind, nicht positiv zu Gunsten der Milz und Lymphdrüsen beantwortet sein, sondern es soll damit nur im descriptiven Sinne ausgedrückt werden, dass alle drei Organe (resp. Systeme) pathologisch und zwar im Sinne einer ausgesprochenen Hyperplasie afficirt waren. *Baumgarten.*

Meinem verehrten Chef und Lehrer, Herrn Professor Dr. von Baumgarten, möchte ich an dieser Stelle für die Anregung zu dieser Arbeit und für den steten freundlichen Beistand bei derselben, Herrn Professor Dr. von Liebermeister für die gütige Ueberlassung der Krankengeschichte, Herrn Assistenzarzt Dr. Henke für die freundliche Unterstützung bei den mikroskopischen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literatur.

1) Ziegler-Nauwerck'sche Beiträge Band III.
2) Deutsche medicin. Wochenschrift 1891, No. 17.
3) Weishaupt, Ueber das Verhältniss von Pseudoleukämie und Tuberkulose (Arbeiten a. d. patholog. Institut zu Tübingen, Bd. I, Heft 1. Braunschweig 1891, Harald Bruhn).

Ueber die Beziehungen der lymphatischen Leukämie („Lymphocytenleukämie") zum Knochenmark und zum reticulären Gewebe.

Von

Dr. Karl Walz

I. Assistenzarzt am Pathologischen Institut zu Tübingen.

Es ist bis heute noch nicht gelungen, in die verschiedenen Ansichten über das Wesen und über die Erscheinungsformen der Leukämie auch nur einigermaassen Klarheit und Uebereinstimmung zu bringen. Wir besitzen noch nicht einmal eine allgemein gültige Eintheilung und Bezeichnung der verschiedenen Unterarten der Leukämie. Werfen wir einen Blick in die Originalarbeiten und Lehrbücher, so begegnen wir einem wahren Chaos von Benennungen, die fast bei jedem Autor wieder in anderer Bedeutung angewandt werden. Seit der Entdeckung der Leukämie durch Virchow im Jahre 1845, welcher eine lymphatische und eine lienale Form aufstellte, und seitdem E. Neumann 1870 die myelogene Leukämie hinzufügte, unterscheidet der Kliniker bis auf den heutigen Tag diese drei Formen, theils als reine, theils vorwiegend als Mischformen nach dem in die Augen tretenden klinischen Befund, d. h. der Schwellung von Milz oder Lymphdrüsen, und erst in zweiter Linie nach dem Blutbefund. Bei Fehlen der Schwellung dieser Organe oder bei durch die Section festgestellter Veränderung des Knochenmarks wird eben eine myelogene Leukämie angenommen. Obwohl seit Ehrlich's Untersuchungen nicht bloss auf die quantitativen sondern mehr noch auf die qualitativen Blutveränderungen geachtet worden ist, hat sich doch selbst in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie die erwähnte rein klinische Eintheilung erhalten. So sagt Ziegler[1] in der neuesten Auflage seines Lehrbuches: „Die Vermehrung der farblosen Zellen im Blut ist bei der Leukämie in erster Linie auf eine gesteigerte Zufuhr farbloser Zellen aus jenen Organen, welche Leukocyten produciren, zurückzuführen. Damit stimmt denn auch überein, dass die Milz, die Lymphdrüsen und das Knochenmark in wechselnder Combination Zustände hyperplastischer Gewebswucherung zeigen, bald so, dass nur eines oder zwei der genannten

[1]) Ziegler, Lehrbuch der spec. path. Anatomie 8. Aufl., p. 8, 1898.

Organe vergrössert und verändert sind, bald auch so, dass alle drei an der Wucherung theilnehmen, so dass man also eine lymphatische, eine lienale und eine myelogene Leukämie, sowie Combinationsformen dieser unterscheiden kann". Gegen eine solche Eintheilung wendet Ehrlich[1] mit Recht ein, dass man ebenso gut auch von einer hepatischen Leukämie reden könne, da die Leber bei Leukämie auch hyperplastisch sein könne. Ehrlich will ausserdem die „lienale" Leukämie vollständig gestrichen wissen, theils weil er niemals eine reine, auch dem Blutbefund nach, lienale Leukämie gesehen hat, theils weil er der Milz überhaupt auf Grund eingehender Darlegungen eine wesentliche Bedeutung für die Bildung der weissen Blutkörperchen abspricht. Nach ihm steht die Milz in ihrer Function in engerer Beziehung zum Lymphdrüsensystem als zum Knochenmark. Uebrigens hatte schon früher Neumann darauf hingewiesen, dass die Bildung der weissen Blutzellen in der Milz keineswegs erwiesen sei. Ehrlich unterscheidet demnach nur eine myelogene und lymphatische Form der Leukämie. Neumann[2] war noch weiter gegangen mit seiner Vermuthung, dass es nur eine myelogene Leukämie überhaupt gebe, die in verschiedenen Formen auftreten könne. Diese Ansicht ist leider noch nicht zu allgemeiner Geltung gelangt und doch scheint sie die einzige zu sein, welche alle verschiedenen Erscheinungsformen der Leukämie erklärt und die sich auch mit den modernsten, namentlich durch Ehrlich begründeten hämatologischen Fortschritten vereinen lässt, was um so bemerkenswerther ist, als sie zu einer Zeit aufgestellt wurde, da die hämatologische Färbetechnik noch kaum in ihren ersten Anfängen war. Neumann hat sich, ebenso wie Ehrlich, von der durch den klinischen Befund eingebürgerten Voreingenommenheit emancipirt und dies war ein bedeutender Fortschritt, allein Ehrlich geht wohl etwas zu weit darin, dass er auf den klinischen oder pathologisch-anatomischen Befund der sogenannten blutbildenden Organe wenig Rücksicht nimmt und nur den Blutbefund berücksichtigt. Wenn er[3] glaubt, „dass die mikroskopische Blutuntersuchung am gefärbten Trockenpräparat allein, ohne Zuhilfenahme irgend welcher anderen klinischen Methode, im Stande ist, zu entscheiden, ob bei einem Patienten eine Leukämie vorhanden ist, und ob dieselbe der lymphatischen oder der myelogenen Form angehört", so genügt dies freilich für eine bescheidene klinische Diagnose, ist aber nicht geeignet, die Kenntniss über das Wesen namentlich der lymphatischen Leukämie, die in der Arbeit von Ehrlich-Lazarus auffallend kurz behandelt wird, zu erweitern. Ich werde im Folgenden, gestützt auf eigene Beobachtung, zu beweisen

---

[1]) Ehrlich-Lazarus, Die Anämie: Nothnagels Handbuch der spec. Path. u. Ther. Bd. VIII, I, p. 115.

[2]) Ueber myelogene Leukämie: Berliner klin. Wochenschr. 1878, No. 6 ff.

[3]) l. c. p. 119.

suchen, dass gerade der Befund der übrigen Organe, dem Blutbefunde gegenübergestellt, berufen ist, die Pathogenese aufzuklären. Schon vor Neumann fiel der Widerspruch zwischen beobachteten Fällen ohne wesentliche Betheiligung von Milz und Lymphdrüsen einerseits und der Virchow'schen Lehre von der lienalen oder lymphatischen Leukämie andererseits auf, und man half sich mit der Hypothese, dass die Grösse der Organerkrankung nicht in einem constanten Verhältniss zu der Ausbildung der Dyskrasie zu stehen brauche[1]. Auch Ziegler[2] sagt zur Erklärung von angeblichen Fällen, in denen überhaupt eine pathologische Veränderung der blutbildenden Organe nicht nachzuweisen war: „Im Uebrigen steht auch der Annahme, dass aus nicht sichtbar hypertrophischen Organen dem Blute eine abnorme Zahl von farblosen Blutzellen zugeführt wird, nichts entgegen". Ich glaube aber doch, dass dies nur so lange gilt, als es sich um eine in normalen Grenzen schwankende Production normaler Zellen handelt; dass aber eine so bedeutend vermehrte Ausscheidung dazu noch pathologisch veränderter Zellen ohne nachweisbare Hypertrophie vor sich gehen könnte, halte ich für nicht annehmbar.

Was die vielfachen Theorien über das Wesen der Leukämie anlangt, so begnüge ich mich, soweit ich nicht später Anlass habe, auf sie einzugehen, auf die Zusammenstellung in dem vortrefflichen zusammenfassenden Referat H. F. Müller's[3] hinzuweisen. Ich stehe ganz auf dem Standpunkt Virchow's, Neumann's und Ehrlich's, dass die Ursache der Erkrankung nicht im Blute selbst (Biesiadecki, Löwit), sondern am Ort der Blutbildung zu suchen ist. Meine Ausführungen stützen sich zum Theil auf einen kürzlich beobachteten Fall, weshalb ich denselben im Folgenden mittheilen werde.

Im hiesigen Institute kam aus der Poliklinik des Herrn Prof. Dr. von Jürgensen, welchem ich für die Ueberlassung der Krankengeschichte meinen verbindlichsten Dank ausspreche, ein sechsjähriges Kind mit acuter lymphatischer Leukämie zur Section. Der Fall, welcher klinisch als schwere Blutkrankheit erkannt worden war, wird in klinischer Hinsicht von Herrn cand. med. Schüssele in einer Dissertation besonders bearbeitet werden, weshalb ich mich hier nur auf einen kurzen Krankheitsbericht beschränke. Die Section wurde von Herrn Prof. Dr. von Baumgarten ausgeführt und erlaube ich mir, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Chef für die Anregung zu dieser Arbeit und gütige Ueberlassung des Materials meinen herzlichsten Dank auszudrücken.

---

[1]) Virchow, Ges. Abhandlungen p. 199.
[2]) l. c. p. 8.
[3]) Centralbl. f. Pathologie 1894 Bd. V, No. 13 u. 14.

Krankengeschichte.

F. K. 6 J. alt, Bauernsohn aus Lustnau, stammte von gesunden Eltern; von Blutern in der Familie ist nichts bekannt. Er überstand im November 1896 Scharlach mit Nephritis, im Winter 1897/98 Masern. Schon über ein Jahr seien an der rechten Halsseite vergrösserte Drüsen bemerklich gewesen. Seit 2 Monaten fiel seine Abmagerung und Blässe auf. Am 22. 5. 98 trat heftiges Nasenbluten und Blutbrechen ein. Bei der Untersuchung am 23. 5., an welchem Tage er aufgenommen wurde, bestand hochgradige Anämie, zahlreiche ältere und frische Petechien der Haut, bohnengrosse Schwellung der Drüsen des Halses, der Achselhöhlen und der Inguinalgegend, kein Sternalschmerz. Die innern Organe waren normal, die Milz nicht geschwollen, die Herzthätigkeit aufgeregt. Bei der Blutuntersuchung ergab sich wässriges Blut, ohne besondere Veränderung der morphologischen Bestandtheile, Verminderung der rothen Blutkörperchen auf 2 Millionen im cmm. Am 7. 6. Milzdämpfung 5:7,5 cm. Am 10. 6. war die Blässe noch hochgradiger, das Gesicht gedunsen, der Herzspitzenstoss in der vordern Axillarlinie, die Milz palpabel, Milzdämpfung 13:7 cm, die Petechien wiederholten sich. Unter Erbrechen, Apathie, mit grosser Unruhe wechselnd, trat am 20. 6. der exitus ein.

Die Section wurde am selben Tage, 7 St. nach dem Tode vorgenommen nachdem ich schon 3 Stunden nach dem Tode aus der rechten Vena jugularis Blut zur Untersuchung entnommen hatte. (Wegen der starken Neigung zu Blutungen war auf wiederholte Blutentnahme in vivo klinischerseits verzichtet worden).

Sectionsprotokoll:

Ziemlich abgemagerte jugendliche Leiche männlichen Geschlechts. Haut dünn, schlaff, von extremer Blässe; auch an den hinteren Theilen keine Todtenflecke. Die Haut zeigt an der Brust, den Armen, Beinen und dem Bauch stecknadelkopfgrosse, bis halblinsengrosse Petechien. Leib nicht aufgetrieben. Todtenstarre nicht vorhanden. Lippen, Mundschleimhaut, Conjunctiva in hohem Grade blutleer. Die Inguinaldrüsen sind unbedeutend vergrössert, die grösste Drüse im Umfang einer Mandel, die andern bei weitem kleiner. In der Ellbogenbeuge beiderseits keine Drüsen zu fühlen, in beiden Achselhöhlen sind die Drüsen leicht geschwellt (erbsengross). Auf der rechten Halsseite zeigen sich etwas stärker vergrösserte Drüsen, aber auch hier geht die Intumescenz der einzelnen Drüsen nicht über Bohnengrösse hinaus. An der linken Halsseite sind die Drüsen nicht vergrössert. Anasarka fehlt. Das Unterhautbindegewebe ist noch fetthaltig, das Fettgewebe von citrongelber Farbe. Die Fettgewebslage ist aber nur sehr dünn. Die Muskulatur ist roth, aber blässer als normal.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich der Situs viscerum normal, nur steht die Leber tiefer. Zwerchfellstand rechts: unterer Rand der 4. Rippe, links 5. Rippe, der untere Rand der Leber überragt den Rippenrand um $2^1/_2$ Querfinger. Der Magen ist mit seiner grossen Curvatur sichtbar. Das Netz bedeckt die Dünndärme, die Darmschlingen sind blass, die Bauchhöhle trocken, frei von jeder Flüssigkeit. Die Milz überragt den Rippenrand in der Axillarlinie um beinahe 6 cm. Man sieht den vordern stark gekerbten und geschwellten Rand. Nach Eröffnung der Thorax zeigen sich die Lungen von der Toraxwand gar nicht zurückgesunken. Am Pleuraüberzug zeigen sich kleinere Petechien. Der Herzbeutel liegt nur $2^1/_2$ Finger breit frei vor. Im Herzbeutel ist eine ver-

mehrte Menge klarer Flüssigkeit. Der Herzumfang ist vergrössert, namentlich der rechte Ventrikel erscheint grösser. Das subepikardiale Fettgewebe ist vollständig geschwunden. An der vorderen Fläche des Herzbeutels finden sich zahlreiche, zu grösseren Flecken zusammengeflossene Petechien, an der Hinterfläche nur wenige. Aus dem l. Vorhof entleert sich ein wässeriges hellrothes Blut, in welchem nur kleine Speckhautgerinnsel, gar keine Cruorgerinnsel vorhanden sind. Die Gerinnsel haben ein blasses, etwas opakes Aussehen; der linke Ventrikel ist leer. Cruorgerinnsel finden sich auch im rechten Herzen nicht, dagegen ein grösseres Speckhautgerinnsel im Conus arteriosus von blasser Farbe und opaker Beschaffenheit; im übrigen enthält das rechte Herz nur wässeriges, hellrothes Blut. An dem herausgenommenen und aufgeschnittenen Herzen zeigen sich Klappen und Gefässe normal. Das Herzfleisch ist stark entfärbt, von diffus graugelbem Aussehen; bei näherer Betrachtung zeigen sich zahlreiche eingesprengte gelbe Punkte und Striche. Beide Herzhöhlen sind stark erweitert, die Wandungen etwas verdickt.

Die linke Lunge zeigt spiegelnden Pleuraüberzug, ist auf dem Durchschnitt sehr blass, ziemlich ödematös. Die unteren Abschnitte enthalten etwas mehr Blut, sowie einige frische Blutungen im Parenchym. Die Bronchialdrüsen sind nicht vergrössert. In den Bronchien zeigt sich eingeflossener Mageninhalt. Die Pleura der rechten Lunge bietet auf der sonst glänzenden Oberfläche zahlreiche Petechien dar; im übrigen zeigt die rechte Lunge gleiche Verhältnisse wie links, normalen Luftgehalt, keine Infiltration.

Die Milz ist vergrössert, 18:9,5:4,5. Gewicht 395 g; sie ist im Ganzen weich, die Kapsel ziemlich gespannt, die Pulpa auf dem Durchschnitt geschwollen, opak, von hellgelber Farbe. Die Follikel sind als ganz kleine weisse Punkte sichtbar.

Die Lymphdrüsen des Netzes wie auch des Mesenteriums sind leicht geschwellt, die meisten nicht über Erbsengrösse, nur wenige von Bohnengrösse.

Die linke Nebenniere ist klein und schmal, sonst normal. Die linke Niere ist von extremer Blässe, die Kapsel leicht abziehbar. Auf dem Durchschnitt grenzen sich die Pyramiden von der Rindensubstanz nicht ab. Rechts ebenso.

Die Magenschleimhaut ist von Schleim bedeckt, der bräunliche Blutpünktchen enthält. Sowohl in der Schleimhaut des Magens als des Oesophagus finden sich grössere Sugillationen. Im Duodenum gallehaltiger Inhalt. Im Darm treten die Peyerschen Plaques etwas stärker hervor als unter normalen Verhältnissen, etwa wie bei Katarrhen. Der Darminhalt ist dünn, schleimig. Die Leber ist sehr anämisch, bedeutend vergrössert, die acinöse Zeichnung ist wenig deutlich, die Acini sind klein; die Peripherie derselben tritt als gelber Ring hervor, das Centrum als sehr blassrother Fleck. Die Farbe der Leber ist im Ganzen gelblich, die Substanz opak, die Ränder scharf. Von der Schnittfläche lässt sich ein emulsiver Saft abstreifen.

Das Gehirn ist anämisch, sonst normal.

Aus dem Sternum lässt sich auf dem Durchschnitt eine reichliche, himbeergeléeartige, viscide dunkelrothe Flüssigkeit ausdrücken. Der Durchschnitt des rechten Oberschenkelknochens zeigt ein stark dunkelroth gefärbtes sukkulentes Mark.

Mikroskopische Untersuchung.

A. Blut. Die Untersuchung wurde an dem 3 St. post mortem der rechten D. jugularis, sowie 7 St. p. m. dem rechten und linken Ventrikel entnommenen

Blute vorgenommen; da es sich um Leichenblut handelte, musste auf eine genaue Zählung der absoluten Menge der Blutelemente verzichtet werden. Sowohl in den frischen Präparaten als in den nach Ehrlich fixirten Trockenpräparaten ergab sich übereinstimmend ein Verhältniss der weissen Blutkörperchen zu den rothen von etwa 1:5.

Die rothen Blutkörperchen waren sehr gut erhalten, theilweise in Geldrollenform angeordnet und blass. Poikilocyten und Mikrocyten fanden sich nicht, dagegen in den gefärbten Präparaten äusserst spärliche, nur nach langem Suchen auffindbare kernhaltige rothe Blutkörperchen (Normoblasten). Im frischen Präparat fanden sich theils grössere theils kleinere mononucleäre Zellen, die letzteren überwiegend; beide ohne erkennbare Körnelung. Charcot-Neumann'sche Crystalle wurden nicht nachgewiesen. Die genau nach Ehrlich's Vorschriften behandelten und mit Hämatoxilin-Eosin, Dahlia, Methylenblau und Triacidlösung gefärbten Trockenpräparate zeigten unter den weissen Blutzellen vorherrschend zwei Elemente:

1. Verschieden grosse runde Zellen, theils wenig grösser als ein rothes Blutkörperchen, theils bis zum doppelten Durchmesser eines solchen, mit ziemlich schwach gefärbtem concentrisch gelagerten, meist rundem, seltener eingebuchteten Kern und relativ schmalem, meist schwach tingirtem Protoplasma, das keinerlei specifische Granulationen zeigte, versehen.

2. Etwa doppelt so zahlreiche typische kleine Lymphocyten mit intensiver gefärbtem Kern.

Ausserdem fanden sich

3. Ganz ausserordentlich spärliche polynucleäre Leukocyten mit neutrophiler Körnung, so spärlich, dass man geradezu nach ihnen suchen musste.

4. Ebenfalls sehr spärliche eosinophile Zellen, von der Grösse wie die grossen Lymphocyten unter 1.

Mastzellen und mononucleäre Zellen mit neutrophiler Körnung wurden keine gefunden.

B. Im Knochenmark, das sowohl frisch, durch Quetschung im Schraubstock erhalten, als auch, in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet, in Schnitten untersucht wurde, fanden sich ganz dieselben Zellen wie im Blut, jedoch die kleinen Lymphocyten überwiegend in der Mehrzahl. Dieselben lagen dichtgedrängt in einem zarten, mit spärlichen länglichen Kernen besetzten Reticulum; zwischen ihnen fanden sich nur wenige kernhaltige und kernlose rothe Blutkörperchen. Einige der grössten Lymphocyten zeigten einen zwerchsackähnlich gelappten Kern, wie sie Ehrlich und Lazarus aus Rieder's Atlas abbilden; Mitosen wurden, wie auch im Blut, keine gesehen.

C. Lymphdrüsen. Diese zeigten eine mehr gleichmässige Struktur ohne Vortreten der Markstränge. Die Maschen des Reticulums sind enorm gefüllt mit vorwiegend kleinen Lymphocyten.

D. In der vergrösserten Milz lässt sich mikroskopisch nur die normale Struktur, nichts Heteroplastisches nachweisen.

E. Die Leber zeigt cirkumskripte Infiltrationen mit lymphatischem Gewebe, das aus einem Reticulum mit eingelagerten, ebenfalls vorwiegend kleinen, Lymphocyten besteht. Die oft tuberkelähnlichen Heerde finden sich zwischen den Acini, immer in der Nähe von Gefässen, dieselben umlagernd und ihre Wand durchsetzend; sie reichen bis dicht unter die Kapsel, an manchen Stellen die Acini verdrängend. Ihre Grenzen sind meist nicht scharf, man sieht häufig die Lymphocyten von der Peripherie her zwischen die Leberzellbalken eindringen. Das Reticulum ist sehr deutlich an den nach van Gieson und nament-

lich an mit Haematoxylin nach P. Mayer und Pikrokarmin nach Poljakoff gefärbten Präparaten zu sehen.

F. In den Nieren finden sich gleiche lymphatische Infiltrationen wie in der Leber, sowohl unter der Kapsel, als um die Glomeruli und zwischen den geraden Harnkanälchen. Auch hier lässt sich häufig der Zusammenhang der Infiltrationen mit Gefässen erkennen.

Es handelt sich also um einen im Verlauf von Wochen zum Tode führenden Fall von Leukämie, der durch hämorrhagische Diathese, Milzschwellung und Lymphämie charakterisirt ist, bei sehr geringer Lymphdrüsenschwellung. Er lehnt sich an die von A. Fraenkel[1] als acute lymphatische Leukämie beschriebenen Fälle an. Bei Vergleichung mit den Schilderungen der pathologisch-anatomischen Lehrbücher ist freilich die äusserst geringe Drüsenschwellung auffallend. Gewöhnlich ist ja bei der sog. „lymphatischen" Leukämie die Schwellung der Lymphdrüsen eine sehr erhebliche. Trotzdem ist unser Fall als „lymphatische" Leukämie aufzufassen, nicht bloss wegen des klinischen Verlaufs, der ganz der Schilderung Fraenkel's entspricht, sondern auch auf Grund des Blutbefundes, indem ich mich völlig der Ansicht Fraenkel's und Ehrlich's anschliesse, dass auch die grossen beschriebenen mononucleären Zellen des Blutes als Lymphocyten anzusehen sind, wie aus den späteren Erörterungen hervorgehen wird.

Ob freilich unser Fall als „acute" Leukämie zu bezeichnen ist, könnte in Folge der angeblich seit einem Jahr bemerkten Vergrösserung der Halsdrüsen zweifelhaft sein; wenn wir aber bedenken, dass solche Drüsenschwellungen auch aus anderen Ursachen sehr häufig sind, dass erst drei Monate vor dem Tode Allgemeinerscheinungen beobachtet wurden und der ganze Verlauf im letzten Monat sehr stürmisch war; dass sich ferner erst im letzten Monat die Milzschwellung und Lymphämie bildete, so wird man den Fall doch wohl als acute, vielleicht auf dem Boden einer Anämie entstandene, Leukämie bezeichnen müssen. Uebrigens ist diese Frage für unsere Ausführungen ohne Belang, im Gegentheil ist es um so auffallender, dass auch ein mindestens an der Grenze zwischen acuter und chronischer lymphatischer Leukämie stehender Fall ohne wesentliche Lymphdrüsenschwellung verlaufen kann. Litten[2] will die acute Leukämie auf einen 6wöchentlichen Verlauf beschränkt wissen, Ebstein[3] auf 9wöchentlichen. Fraenkel theilt unter seinen Fällen einen von 16wöchentlicher Dauer mit. Diese Beschränkungen sind natürlich sehr willkürlich. Man könnte vielleicht eine Uebereinstimmung erzielen, wenn man eine Leukaemia acutissima — bis ca. 2 Wochen, acuta — bis ca. 8 Wochen, subacuta bis ca. 16 Wochen annehmen

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1895, No. 39 ff. und Verhandl. d. XV. Congr. f. innere Medicin p. 360.

[2]) Münchener med. Wochenschr. 1895, p. 616.

[3]) Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. XXIV p. 355.

würde und bei längerer Dauer sie als chronica bezeichnet; von akut in dem Sinne, wie bei den acuten Infectionskrankheiten kann man natürlich nicht reden.

Die Fälle von acuter Leukämie, die in der Litteratur mehrfach zerstreut waren, hat Ebstein[1] 1889 zuerst gesammelt und unter Zufügung einer eigenen Beobachtung die „acute Leukämie" als besonderes Krankheitsbild aufgestellt. Allein bei fast allen seinen aus der Literatur angezogenen Fällen, wie auch bei seinem eigenen, fehlt eine genaue, auch qualitative, Blutuntersuchung. Erst in später veröffentlichten Arbeiten findet der Blutbefund mehr Berücksichtigung. Wenn Limbeck[2] sagt: „Nach den Befunden von H. Leiden, Greiwe und Kossler lässt sich die bei der chronischen Leukämie durchgeführte Scheidung in eine lienale, lienal-medullare und lymphatische Form auch bei der acuten Leukämie durchführen" — so ist diese Eintheilung offenbar nicht nach dem Blutbefund, sondern vorwiegend nach den klinischen Erscheinungen aufgestellt, denn ob es eine myelogene (in Ehrlich's Sinn) acute Leukämie giebt, erscheint nach allem noch nicht sicher. Den wesentlichsten Fortschritt in der Erkenntniss der acuten lymphatischen Leukämie bedeutet die erwähnte Arbeit A. Fraenkel's im Jahr 1895. F. Theodor[3] hat 45 Fälle zusammengestellt, von denen 10 das Kindesalter betrafen. Lenhartz[4] hat ebenfalls drei Fälle beobachtet. Wenn auch ein grosser Theil dieser Beobachtungen wegen ungenügender Blutuntersuchung zweifelhaft ist, so scheint die acute lymphatische Leukämie doch häufiger zu sein, als man früher annahm, worauf namentlich A. Fraenkel hinwies, der sogar glaubte, die lymphatische Leukämie überhaupt sei acut. A. Fraenkel gebührt zuerst das Verdienst, die Natur der grossen mononucleären Zellen der Lymphämie richtig als Lymphocyten erkannt zu haben, was um so bemerkenswerther ist, als Troje[5] seiner Zeit in einer von A. Fraenkel beeinflussten Arbeit sie als „Markzellen" bezeichnet hatte. A. Fraenkel hat allerdings manchen Widerspruch erfahren, aber auch Ehrlich spricht sich entschieden für die lymphocytäre Natur dieser Zellen aus. In die Lehrbücher hat freilich diese Ansicht noch nicht Eingang gefunden.

Ziegler[6] sagt noch, dass für lymphatische Leukämie das Auftreten vornehmlich kleiner Zellformen charakteristisch sei und erwähnt die grossen Lymphocyten gar nicht, die besonders für acute lymphatische Leukämie

---

[1]) a. a. O. p. 343.
[2]) Grundriss einer klin. Pathologie d. Blutes p. 324, 1896.
[3]) Archiv f. Kinderheilkunde Bd. XXII.
[4]) Münchener med. Wochenschr. 1897 p. 1304.
[5]) Ueber Leukämie u. Pseudoleukämie: Berl. klin. Wochenschr. 1892, No. 12.
[6]) a. a. O. p. 8.

charakteristisch zu sein scheinen. Benda[1], der sie nicht als Entwicklungsform der kleinen Lymphocyten betrachtet, schlägt für sie den Namen Lymphogonieen vor und glaubt, dass sie aus den Keimcentrumszellen entstehen, was zwar wahrscheinlich, aber noch nicht bewiesen ist. Jedenfalls ist es ein Gewinn, wenn ihnen die Bezeichnung als „Markzellen", unter denen fast jeder Autor etwas anderes versteht, genommen wird. Von Ehrlich's „Myelocyten" sind sie scharf unterschieden durch das Fehlen jeder Granulation. Wenn A. Fraenkel[2] sagt: „Der Kern war meist von rundlicher oder ovaler Gestalt, bot aber nicht selten auf einer Seite eine mehr oder weniger tiefe Einbuchtung dar (Ehrlich's Uebergangsformen)" so ist das nicht ganz richtig, denn unter Uebergangsformen versteht Ehrlich Leukocyten, deren Protoplasma neutrophile Körnelung zeigt. A. Fraenkel's Ansicht von der lymphocytären Natur dieser grossen Zellen hat namentlich in M. Askanazy[3] einen Gegner gefunden. Dieser Forscher spricht in sofern pro domo, als er selbst kurz zuvor[4] einen Fall von acuter Leukämie veröffentlicht hatte, den A. Fraenkel nicht als „myelogenen" anerkannte, sondern als lymphatischen in Anspruch nahm wegen Uebereinstimmung der vorherrschenden grossen mononucleären Zellen ohne specifische Granulationen mit seinen (A. Fraenkel's) „grossen Lymphocyten". In der That müssen wir Askanazy's Fall auf Grund unserer heutigen Kenntnisse für „lymphatische" Leukämie halten, denn sowohl Charcot-Neumann'sche Krystalle, die Askanazy beobachtete, als Mitosen wurden auch von A. Fraenkel und Benda in einzelnen Fällen von typischer Lymphämie gesehen und können daher nicht für „Myelämie" beweisend sein.

Askanazy's Fall, in welchem nur ganz unwesentliche Lymphdrüsen- und gar keine Milzschwellung vorhanden war, als einer der wenigen ausführlicher mitgetheilten Fälle neuerer Zeit, bildet ein Analogon zu meinem. In einem Fall Fraenkels bestand ebenfalls nur bohnengrosse Drüsenschwellung, in einem zweiten ging sie sogar wieder zurück. Seine übrigen Fälle hat er leider nicht ausführlicher mitgetheilt und äussert sich bezüglich der Drüsenschwellungen „dass, wenngleich dieselben an den für diese zugänglichen Orten bisweilen nur ganz leicht angedeutet schienen, sie bei der Autopsie nie vermisst wurden und sich oftmals umfänglicher und ausgebreiteter erwiesen, als nach dem Befund am Lebenden vermuthet wurde". In Ebsteins Fällen wird mehrfach jede Schwellung von Milz und Lymphdrüsen verneint, doch sind diese Fälle wegen mangelhaften Blutbefundes nicht verwerthbar. Goldschmidt[5] hat auch nur Schwellung der Lymphdrüsen

[1]) Verh. des XV. Congr. f. innere Medicin 1897 p. 371.
[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1895 p. 641.
[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1895 p. 872.
[4]) Virchow's Archiv Bd. CXXXVI p. 1.
[5]) Münchener med. Wochenschr. 1896 p. 714.

von Erbsen- bis Haselnussgrösse gesehen. Benda sieht darin einen völligen Unterschied von der chronischen Leukämie, wo eine mehr geschwulstartige Vermehrung der Lymphocyten vorhanden sei. Jedenfalls ist es eine Thatsache, dass nicht nur bei den sehr acut verlaufenden Fällen der lymphatischen Leukämie die Lymphdrüsenschwellung keine bedeutende zu sein braucht, sondern dass auch subacute Fälle, die der chronischen Form nahestehen, ohne wesentliche Drüsenvergrösserung einhergehen können, während die Veränderung des Knochenmarks sehr hochgradig sein kann. Es scheint mir dies ein Umstand zu sein, der für die Beurtheilung des Verhältnisses der lymphatischen Leukämie zum Knochenmark von Wichtigkeit ist.

Wie es mit der Drüsenschwellung bei der chronischen lymphatischen Leukämie (im Sinne der Lymphämie) steht, darüber stehen mir eigene Erfahrungen nicht zu Gebot, und in der Litteratur vermisse ich Angaben aus neuester Zeit, denn die erwähnten Ansichten der Lehrbücher über die grossen Tumoren der lymphatischen Leukämie beruhen auf Fällen ohne modernen Blutbefund und zweifellos gehört ein Theil derselben Ehrlich's myelogener Leukämie zu, bei welcher gleichfalls grosse Drüsentumoren vorkommen. Fraenkel hatte, wie erwähnt, anfangs sogar vermuthet, dass die lymphämische Blutbeschaffenheit, wenn auch nicht auf das Krankheitsbild der acuten Leukämie beschränkt, so doch der Ausdruck eines rascheren Verlaufs sei, wenn z. B. im Verlauf der chronischen Leukämie, die mit zahlreichen polynucleären, eosinophilen und mononucleären neutrophilen Zellen einhergeht, plötzlich lymphämische Blutbeschaffenheit auftritt. A. Fraenkel selbst hat bei seinem grossen Material nie chronische lymphatische Leukämie gesehen, doch scheint diese sicher zu sein, denn auch Benda[1] hat einen Fall gesehen und Ehrlich und Lazarus[2] sagen ausdrücklich, dass es auch chronische Formen der lymphatischen Leukämie gebe, deren mikroskopisches Bild sich mit der acuten Leukämie decke, und führen diese Thatsache namentlich gegen Fraenkels Theorie der Entwicklung der grössern Leukocyten aus den Lymphocyten ins Feld. Nach Allem ist die acute lymphatische Leukämie mit lymphämischer Blutbeschaffenheit viel häufiger als die chronische. Es herrscht auf diesem Gebiete noch eine ausserordentliche Verwirrung, da sich eben die vulgäre klinische Bezeichnung „lymphatische Leukämie" absolut nicht deckt mit der Leukämie, bei welcher Lymphämie oder Lymphocytämie besteht. Es ist daher dringendes Bedürfniss nach einer prägnanten Benennung.

---

[1]) a. a. O. p. 377.
[2]) l. c. p. 81.

Kottmann[1] hat vorgeschlagen, die lymphatische Leukämie als kleinzellige zu bezeichnen (im Gegensatz zur grosszelligen lienalen); allein es kommen eben auch grosse Zellen dabei vor. „Lymphämie" oder „Lymphocytämie" allein genügt nicht, da dies nur ein Symptom bezeichnet, während wir unter „Leukämie" nicht mehr bloss die blasse Farbe des Blutes verstehen, sondern eben eine bestimmte Krankheit. Ich möchte daher vorschlagen, die lymphatische Leukämie mit Lymphämie im Gegensatz zur klinischen Bezeichnung als Lymphocytenleukämie zu benennen, was nicht ausschliessen soll, dass auch noch andere weisse Zellen dabei vorkommen, aber a potiori fit denominatio. Auch bei der myelogenen oder medullären Leukämie besteht eine Verwirrung der Nomenklatur, indem darunter ebenfalls nichts Einheitliches verstanden wird. Zudem kann man nicht eine „myelogene" Leukämie der lymphatischen gegenüberstellen, wenn die Möglichkeit besteht, dass auch die lymphatische ihren Ursprung im Knochenmark nimmt, also auch „myelogen" ist. Es ist ein merkwürdiger Widerspruch in Ehrlich's Bezeichnung, dass er die beiden Arten der Leukämie nach ihrer Aetiologie, beziehungsweise nach dem angeblichen Ursprungsort der Blutzellen benennt, während er doch auf den morphologischen Befund im Blut den Hauptwerth legt. Wenn wir bedenken, dass alle nach Ehrlich für seine myelogene Leukämie charakteristischen Elemente, die verschiedenen Arten der granulirten Zellen, sich unter den Begriff der „Myelocyten" einreihen lassen[2], so wäre die Bezeichnung dieser Krankheitsform als einer Myelocyten-Leukämie viel einfacher und weniger zu Missverständnissen führend, zumal sie von den Anhängern aller Theorien ohne Bedenken angewandt werden kann und jedermann sofort verständlich ist.

Eine der Hauptstützen seiner Theorie über die dominirende Rolle des Knochenmarkes bei der Leukämie überhaupt war für Neumann von jeher der Umstand, dass das Knochenmark in jedem Falle von Leukämie erkrankt ist. Neumann hat zwei Haupttypen der Knochenmarksveränderungen aufgestellt, die pyoide — etwa der Myelocytenleukämie entsprechend — und die lymphadenoide, die mit der Veränderung bei der Lymphocytenleukämie correspondiren würde. Wie kommt nun diese lymphadenoide Beschaffenheit des Markes zu Stande? Neumann hat in seiner ersten Beschreibung, die ich nach den Untersuchungen in unserem Fall in allen Stücken bestätigen kann, angegeben, dass es sich um

---

[1]) Die Symptome der Leukämie [Dissert.] Bern 1871.

[2]) Eine Benennung aller derjenigen Leukocyten, die keine Lymphocyten sind, fehlt. Um keinen neuen Namen, wie z. B. „Granulocyten" aufzustellen, fasse ich sie, in Ehrlich'schem Sinn unter „Myelocyten" zusammen. Ich verkenne nicht, dass, ebenso wie für Lymphocyten, Benennungen vorzuziehen wären, die nicht nach dem Ursprungsort sondern nach dem mikroskopischen Bilde gewählt sind.

ein Gewebe handle, dessen Structur mit dem adenoiden oder reticulären Gewebe der Lymphdrüsen grosse Aehnlichkeit hat: Lymphoidzellen liegen dichtgedrängt in den Maschen eines ziemlich dichten Reticulums. Neumann hält mit Waldeyer den Process für Hyperplasie und unterscheidet danach eine pyoide und eine lymphadenoide Hyperplasie, die sich nicht durch die Zahl der Zellen, wie Ponfick glaubte, sondern durch die Art der Zellen unterscheiden. Eigentlich müsste man somit nach Neumann annehmen, dass in beiden Fällen die Beschaffenheit des Gewebes lymphadenoid ist, dass Neumann's lymphadenoide Hyperplasie aber mehr dem normalen lymphadenoiden Gewebe, wie es in den Lymphdrüsen vorhanden ist, gleicht, während bei der pyoiden Hyperplasie, deren Grundlage auch ein Reticulum bildet, die also auch eigentlich „lymphadenoid" ist, die Zellen sich vom Typus des Lymphdrüsengewebes wesentlich, nämlich durch ihre vorwiegend „myelocytäre" Beschaffenheit unterscheiden, also mehr dem Typus des sogenannten rothen Knochmarkes nähern, das nun aber misslicherweise ebenfalls als lymphoides oder lymphadenoides Gewebe bezeichnet wird, eine Bezeichnung die missverständlich ist, da es sich vom Lymphdrüsentypus und vom Gewebe bei Neumann's lymphadenoider Hyperplasie wesentlich unterscheidet: Es ist zwar reticuläres Gewebe, das aber im Knochenmark eine specifische Function, die Bildung der Leukocyten im weiteren Sinn und der rothen Blutkörperchen zu erfüllen hat. Daher ist es besser, nur von einem „rothen Knochenmark" zu reden. Neumann's Bezeichnung der pyoiden Hyperplasie ist nach dem makroskopischen Aussehen gewählt, mikroskopisch handelt es sich aber um ein Gewebe, nicht bloss eine Zellanhäufung und ist dem normalen rothen Mark viel ähnlicher als das „lymphadenoide", da es specifische Zellen des Knochenmarks enthält; daher wäre die Bezeichnung myelocytäre oder myeloide Hyperplasie vorzuziehen. Im Gegensatz zu dieser myeloiden Hyperplasie drückt dann lymphocytäre oder lymphadenoide Hyperplasie aus, dass es sich thatsächlich um eine dem reticulären Gewebe des Lymphdrüsentypus entsprechende Bildung handelt und verschieden ist vom normalen rothen Mark. Eine Umwandlung des Fettmarkes in lymphadenoides ist etwas ganz Specifisches, und kommt nur bei der Leukämie vor. Die Umwandlung des Fettmarkes in rothes Mark bei Anämieen ist etwas ganz anderes: hier schwindet einfach auf der einen Seite das Fett, während andererseits an seine Stelle wieder normales rothes Mark tritt. Bei der Leukämie wird aber ein vom rothen Mark zwar ausgehendes, aber von diesem verschiedenes pathologisches Gewebe gebildet, indem nur einer oder der andere Bestandtheil des normalen Markes hyperplasirt; einmal die Lymphocyten sich vermehren, das andere Mal die leukocytären(myelocytären) Elemente vorherrschen. Beide Arten von Geweben drücken ihren pathologischen Charakter auch in ihrer Function aus, sie sind nicht im Stande, die Blutbildung in normaler Weise aufrecht zu

erhalten. Man darf daher bei der Umwandlung des Fettmarkes in rothes bei Anämieen nicht von einer „lymphoiden“ Umwandlung reden, wie es in den Lehrbüchern geschieht, sondern dies ist eine einfache Hyperplasie, die lymphoide oder lymphadenoide Hyperplasie bleibt auf die Leukämie, als pathologische Gewebsbildung, Hyperplasie und zugleich Metaplasie, beschränkt.

Entgegen der Ansicht von einer Hyperplasie steht die Ansicht, dass es sich bei der lymphadenoiden Veränderung des Knochenmarkes wie überhaupt bei der Ausbreitung der Leukämie um Metastasen handle. Schon Virchow spricht von Metastase, hält die Leukome der verschiedenen Organe für heteroplastisch. Auch A. Fraenkel und Benda sprechen von metastatischen Lymphomen. Der Ausdruck „leukämische Metastase“ findet sich auch bei Ehrlich-Lazarus[1] bei der lymphatischen Leukämie angewandt. Man müsste sich also nach Ehrlich vorstellen, dass hierbei aus den lymphatischen Organen lymphadenoides Gewebe in das Knochenmark metastasirt, während umgekehrt bei Ehrlich's myelogener Leukämie die Metastasenbildung vom Mark ausgeht, worüber sich Ehrlich auf der darauffolgenden Seite deutlich ausspricht: „Ganz entsprechend liegen die Verhältnisse bei der myelogenen Leukämie insofern, als hier in Milz, beziehungsweise Lymphdrüsen nach Art von Metastasen Herde von Myeloidgewebe sich einnisten“. Dies nähert sich immerhin bedenklich der mehrfach aufgestellten Theorie des Neoplasma[2], die doch allgemein sonst keinen Anklang gefunden hat. Wenn wir aber kein Neoplasma im Sinne eines Carcinom's oder Sarkom's annehmen, so wäre es etwas Unerhörtes, mit den bisherigen Anschauungen Unvereinbares, dass einfach hyperplastische Organe metastasiren können, denn bei der Leukämie handelt es sich nicht um Geschwülste in fremdem Gewebe, sondern, auch bei den Leukomen der Leber etc., wie ich zeigen werde, um Hyperplasie eines ganzen Organs, einer ganzen Lymphdrüse, des ganzen Markes eines Knochens, beziehungsweise um Hyperplasie des in einem Organ normaler Weise vorhandenen reticulären Gewebes, so in der Leber. Wenn wir ferner eine einzelne Drüse, das Mark eines einzelnen Knochens als Ausgangspunkt annehmen würden, wie es doch nach Analogie mit den Carcinomen der Fall sein müsste, so müsste an diesen Theilen doch eine vorgeschrittenere Veränderung zu finden sein, eine bestimmte Drüse z. B. durch ihre bedeutende Grösse vor den Tochterschwellungen sich auszeichnen. Dies ist aber durchaus nicht der Fall. Wir müssten also das gesammte Knochmark, den gesammten lymphatischen Apparat als solchen gewissermassen als Ausgangspunkt der Metastase betrachten, wofür ebenfalls in der Pathologie nichts Analoges

[1]) l. c. p. 115.
[2]) Vgl. F. H. Müller, l. c. p. 626.

sich finden lässt. Von den malignen Tumoren würden sich ferner diese leukämischen Metastasen durch die Raschheit der Metastasenbildung auszeichnen, so bei der acuten Leukämie, wo sie alle bösartigsten Tumoren weit übertrifft. Zugleich würden sie sich aber auffallend gutartig wieder verhalten, indem sie gelegentlich wieder sich verkleinern, ja ganz zurückgehen können. Zu ganz abenteuerlichen Vorstellungen würde es aber führen, wenn wir den mehrfach constatirten[1] Uebergang von medullärer Leukämie in lymphatische mit dieser Metastasentheorie erklären wollten: Zuerst findet eine Metastase aus dem Knochenmark in die lymphatischen Organe statt und nun dreht sich plötzlich der Vorgang, aus den lymphatischen Organen metastasirt lymphatisches Gewebe und geht in dem Kampfe, der sich entwickelt, als Sieger hervor: das Myeloidgewebe verschwindet spurlos. Was aber vollends die Metastasenlehre wenigstens für die Lymphocytenleukämie entkräftet, das ist die oben constatirte Thatsache, dass bei der lymphatischen Leukämie die Lymphdrüsen und Follikel, die doch bisher als Ausgangspunkt der Metastase angesehen wurden, auch in länger dauernden, nicht bloss den acutesten Fällen, nur unwesentlich hyperplasirt sein können und damit unmöglich als Ausgangspunkt einer Metastase ins Knochenmark angesehen werden können, das zudem in unserem Falle eine viel höhergradige Veränderung zeigt, als die Lymphdrüsen. Ich halte somit eine Metastase von Gewebe für ausgeschlossen. Dass Zellen bei der Leukämie verschleppt werden, beweist ja schon ihr Auftreten im Blut; es sind dies aber keine heterologen Bestandtheile und ihre Verbreitung durch das Blut kann ebensowenig als Metastase bezeichnet werden, als die normale Bewegung der Blutelemente von ihrer Bildungsstätte ins Gefässsystem oder das Auftreten von Eiterkörperchen im Gewebe bei Abscessen. Auch die Blutzellen der Leukämie sind Producte einer, wenn auch pathologisch veränderten, Blutbildung, sind bei ihrem Auftreten in Lymphdrüsen einerseits oder Knochenmark andererseits nicht als heterologe sondern als homologe Bestandtheile aufzufassen.

Auch bei einer angenommenen Metastase von Lymphdrüsengewebe ins Knochenmark würde es sich keineswegs um heteroplastische Bildung handeln, sondern es wäre dies — genau wie bei angeblicher Metastase aus Lymphdrüsen in andere lymphatische Organe — eine Metastase reticulären Gewebes in gleichartiges reticuläres Gewebe.

Das lymphadenoide oder reticuläre Gewebe wird allgemein als die Brutstätte der weissen Blutkörperchen betrachtet, speciell der Lymphocyten. Man hat sich aber daran gewöhnt, dieses Gewebe als nur in den

---

[1]) Fraenkel l. c. p. 667.

Lymphdrüsen und höchstens noch den ihnen gleichwerthigen Follikeln namentlich des Verdauungstractus und der Milz[1] vorhanden zu denken, während sich dieses Gewebe weit verbreitet im Körper, auch in parenchymatösen Organen befindet. So kam die irrige Meinung zu Stande, dass die Leukome der Leber, Nieren u. s. w. Metastasen, zum Mindesten etwas Fremdartiges seien, während diese nichts Anderes sind als Hyperplasieen normal vorhandenen reticulären Gewebes und vollständige Analoga des hyperplasirten Lymphdrüsengewebes darstellen. Ribbert[2] hat in ähnlicher Weise die chronischen Entzündungsherde erklärt, indem er auf ihre grosse Aehnlichkeit mit Lymphknötchen hinweist und sie für Analoga derselben hält, theils wegen ihrer gruppenweisen Lagerung um und seitlich an den Gefässen, theils wegen ihres feineren Baues: „es handelt sich nämlich nicht um eine Anhäufung von Lymphocyten in beliebige Spalten des Bindegewebes, sondern die Grundlage bildet ein feinfädiges Reticulum . . .". Die Entstehung dieser Herdchen erklärt er durch Anschwellung weitverbreiteter, normal vorhandener, aber ohne entzündliche Vergrösserung kaum sichtbarer kleiner Bezirke reticulären Gewebes mit vereinzelten Lymphocyten und weist auf die Untersuchungen Arnold's hin, der sie in der Lunge und Leber nachgewiesen hatte. Namentlich deutlich sind sie nach Ribbert in der Haut, in der Niere und Gefässwänden nachzuweisen. Es ist hier nicht der Ort, zu untersuchen, in wiefern Baumgarten's[3] Theorie der Einwanderung der Lymphocyten aus den Blutgefässen bei chronischer Entzündung trotzdem zu Recht besteht und ob sich nicht beides vereinigen lässt; ich will mich nur auf die Thatsache berufen, dass das Vorhandensein normaler kleiner weit verbreiteter Herdchen lymphadenoiden Gewebes bewiesen ist. Da nun die sogenannten leukämischen Metastasen oder Infiltrationen genau die Structur des lymphadenoiden Gewebes, nämlich ein Reticulum mit zwischengelagerten Lymphocyten, zeigen, so lassen sie sich auf die einfachste Weise durch Hyperplasie jener Herdchen erklären; denn auch um Infiltration in dem Sinne, dass einfach eine neue Ansammlung von Lymphocyten an beliebigem Ort im Bindegewebe stattfindet, kann es sich nicht handeln, sondern sie werden von dem reticulären Gewebe, dass nicht bloss in den Lymphdrüsen und der Milz ein Filter für corpusculäre Elemente darstellt, abgefangen; Ribbert macht darauf aufmerksam, dass diese Herdchen in der Haut bei Tättowirung deutlich werden. Nun besteht aber auch im Knochenmark ein Reticulum mit Lymphocyten, bloss liegen letztere hier versteckt, da die übrigen weissen Knochenmarkszellen und rothen Blutkörperchen hier überwiegen.

---

[1]) Vgl. Fraenkel: Berliner klin. Wochenschr. 1895 p. 664.
[2]) Virchow's Archiv Bd. CL p. 393.
[3]) Centralbl. f. path. Anatomie Bd. I p. 764.

Von ihrem Vorhandensein kann man sich leicht an Trockenpräparaten des ausgequetschten Knochenmarkes und an Schnitten überzeugen. Hirschfeld[1] hat kürzlich wieder unter Berufung auf frühere Untersuchungen Arnold's und Engel's auf das Vorkommen von „körnchenfreien, uninucleären Zellen vom Aussehen der grossen und mittelgrossen Lymphocyten des Blutes" im Knochenmark hingewiesen. Es giebt aber daselbst auch kleine Lymphocyten-Formen. Arnold[2] sagt ausdrücklich, dass „kleinere und grössere, den sog. Lymphocyten gleichende Zellformen" vorkommen. Stöhr bildet in der neuesten Auflage seines Lehrbuches[3] ebenfalls die Lymphocyten des Markes ab. Es beweist dies, dass das rothe Knochenmarksgewebe, obwohl es seiner specifischen Function entsprechend zahlreiche andere Zellen in den Maschen seines Reticulums birgt, doch noch den Charakter als lymphadenoides Gewebe zum Theil zum Ausdruck bringt. Da nun aber das lymphadenoide Gewebe an sich als der Sitz der Lymphocytenbildung betrachtet werden muss, so ist die Consequenz, dass nicht bloss in den vulgär lymphatisch genannten Organen, sondern auch in den lymphatischen Herdchen der parenchymatösen Organe, der Gefässe, der Haut und last not least auch im Knochenmark normaler Weise Lymphocyten gebildet werden[4]. Pathologisch kann diese Bildung im Knochenmark bei der Lymphocytenleukämie bedeutend gesteigert werden, während die Bildung der granulirten Zellen und rothen Blutkörperchen abnimmt. Wie die Schwellungen des lymphadenoiden Gewebes der übrigen Organe zu Stande kommen, ob durch Einschwemmung von weissen Blutzellen aus dem Blute, oder durch Vermehrung der normal vorhandenen, lässt sich nicht bestimmt sagen. Die beobachteten Mitosen geben keine sichere Entscheidung, da sich ja auch die eingeschwemmten Zellen vermehren können. Ich halte es für wahrscheinlich, dass beides der Fall ist. Nur wird bei der Lymphocytenleukämie die Hyperplasie des vorhandenen Gewebes überwiegen, da ja normalerweise schon Lymphocyten gebildet werden und da die Einschwemmung durch das Fehlen der Eigenbewegung erschwert ist. Immerhin ist denkbar, dass auch eingeschwemmte Zellen sich anhäufen, vermehren und durch Reiz die Stammzellen ebenfalls zur Vermehrung anregen. Bei der myelogenen Leukämie Ehrlich's wird

[1]) Virchow's Archiv Bd. CLIII, 1898, p. 335.
[2]) Virchow's Archiv Bd. CXL, 1895, p. 426.
[3]) l. c. p. 122.
[4]) Aus anderen Gründen haben Löwit (Sitzungsber. der kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien, Bd. 92 III, p. 89) und Arnold (Virchow's Archiv Bd. CXL, p. 424) ebenfalls die Bildung von Lymphocyten im Knochenmark als wahrscheinlich angenommen. Das Vorkommen von Lymphocyten im Knochenmark genügt allein noch nicht zum Beweis für ihre Entstehung, daselbst ebensowenig wie aus dem Vorhandensein von Myelocyten in der Milz ihr Ursprung aus dieser sich ableiten lässt.

die Einschwemmung — Infiltration — überwiegen, da sie durch Eigenbewegung der betreffenden Zellen erleichtert ist und die eingelagerten Zellen zum grössten Theil dem gewöhnlichen reticulären Gewebe fremd sind. Sowohl die Lymphocyten- als die Myelocyten-Leukämie verbreiten sich also ausschliesslich im reticulären Gewebe des Körpers, ohne an dessen grössere Anhäufungen in Milz und Lymphdrüsen gebunden zu sein. Dies schliesst aber nicht aus, dass der Ursprung auch der Lymphocytenleukämie im Knochenmark zu suchen ist. E. Neumann hat, wie bereits hervorgehoben, stets darauf hingewiesen, dass bei Leukämie das Knochenmark immer erkrankt ist und niemals die Beweiskraft angeblich gegentheiliger Beobachtungen anerkannt[1]. Auch in unserem Falle bestand eine bedeutende Veränderung des Markes, die zu der geringen Drüsenschwellung seltsam contrastirte. Neumann's Theorie stand besonders im Wege, dass das Knochenmark als Bildungsstätte auch der Lymphocyten nicht gekannt oder nicht beachtet wurde, weil man eben gewohnt war, dem Herkommen gemäss ihren Ursprung in Lymphknoten zu suchen. Auch Ehrlich erwähnt die Lymphocyten des Markes überhaupt nicht. Nun fragt es sich, ob die Bildung von Lymphocyten im Knochenmark eine ererhebliche ist. Ich verweise hier auf den Umstand, dass aus dem Knochenmarke normalerweise ein weit lebhafterer Zufluss von Zellen stattfindet, als aus den Lymphdrüsen. Dies ist bewiesen durch das Verhältniss der leukocytären Elemente, die ja nach Ehrlich aus dem Marke grössentheils stammen, zu den Lymphocyten von 75 : 25. Zudem ist die Gesammtmasse des beim Erwachsenen ja nur noch gering vorhandenen rothen Knochenmarkes eine sehr kleine im Verhältniss zum adenoiden Gewebe des übrigen Körpers. Wenn ein lebhafter Zufluss aus letzterem zum Blute stattfinden würde, müssten ja die Lymphocyten weit über die anderen weissen Zellen im Blut überwiegen. Von der massigsten Anhäufung reticulären Gewebes in der Milz, deren Bedeutung allein auch experimentell geprüft werden kann, hat Ehrlich selbst nachgewissen, dass sie für die Bildung der weissen Blutzellen nur wenig in Betracht kommt. Nun ist aber im Mark der Austritt bewegungsloser Körperchen ausserordentlich durch die Beschaffenheit der Gefässe nach Neumann erleichtert; warum sollten nicht auch die Lymphocyten des Markes zusammen mit den rothen Zellen hier leichter austreten können, als aus den Lymphknoten, wo diese Verhältnisse nicht so günstig liegen?

Das Verhalten der Lymphocyten bei der myelogenen Leukämie Ehrlich's scheint mir ebenfalls dafür zu sprechen, dass die Auswanderung von Lymphocyten aus dem Knochenmark eine nicht unbeträchtliche ist. Eine zuverlässige Angabe über das Verhältniss der Lymphocyten zu den

[1]) Vgl. Askanazy, l. c.

übrigen weissen Blutzellen bei myelogener Leukämie habe ich in der Literatur der neueren Zeit vergebens gesucht. Reinert[1] hat in einem Falle von wahrscheinlicher myelogener Leukämie in Ehrlich's Sinn „die grossen und kleinen Formen" gesondert gezählt und gefunden, dass die Zahl der kleinen Zellen sich annähernd in normalen Grenzen bewegte; allein die Grösse ist allein nicht massgebend, sondern die Färbungsdifferenzen. Ehrlich-Lazarus erwähnen bei der Aufzählung der Zellformen der myelogenen Leukämie die Lymphocyten überhaupt nicht und in den Abbildungen von Blutbefunden der Lehrbücher finde ich nur bei Rieder[2] auf Tafel IX, Fig. 36 einen „kleinen einkernigen Leukocyten mit grünlichem rundem Kern und schmalem fast ungefärbtem Zell-Leib" abgebildet, den ich für einen Lymphocyten halte. Es scheint, dass letztere von den Autoren für so unwesentlich gehalten werden, dass man sie bei der myelogenen Leukämie Ehrlich's einer Erwähnung überhaupt nicht für würdig erachtet. Wie wäre aber ein völliges Verschwinden der Lymphocyten aus der Blutbahn zu erklären? Es liesse sich dies nur denken, wenn der ganze lymphatische Apparat überhaupt nicht mehr functionirte, oder wenn man den Sitz der gesammten Lymphocytenbildung in das Knochenmark verlegt, wo die „myelocytären" Zellen rein mechanisch die Lymphocyten, die nirgends ausweichen können, verdrängten und ihre Vermehrung hinderten. Thatsächlich sind aber die Lymphocyten nicht völlig verschwunden. Es ist erklärlich, dass sie sich einer oberflächlichen Beobachtung entziehen können, wenn sie an Zahl gegenüber den anderen farblosen Zellen weit zurückstehen, wenn auf 100 solche vielleicht nur ein Lymphocyt kommt. Trotzdem aber kann ihre absolute Zahl bedeutend vermehrt sein. Ich konnte in einem Falle von typischer Ehrlich'scher myelogener Leukämie eine Vermehrung der Lymphocyten um etwa das $5^1/_2$fache der normalen absoluten Zahl im cmm nachweisen. Da mir kein weiteres Material zur Verfügung stand, behalte ich mir weitere Untersuchungen vor und möchte nicht zu viel Schlüsse aus obiger Beobachtung ziehen. Doch scheint die Vermehrung, wenn sie durch andere Fälle bestätigt wird, darauf hinzuweisen, dass diese Lymphocyten aus dem Organ stammen, das hier zweifellos zuerst und am intensivsten verändert und in einem Reizzustand ist, nämlich dem Knochenmark. Auch wenn es sich um eine Combination beider Leukämiearten handeln würde, weist dies, wie ich nachher ausführen werde, auf das Knochenmark hin.

Ein weiterer Umstand spricht für die ursächliche Rolle des Knochenmarks auch bei der Lymphocytenleukämie: die immer vorhandene Abnahme der rothen Blutkörperchen und das freilich meist äusserst spärliche Auftreten kernhaltiger rother Blutkörperchen im Blutstrom. Beides lässt einen

---

[1]) Die Zählung der Blutkörperchen p. 168. Leipzig 1891.
[2]) Atlas der klin. Mikroskopie des Blutes 1893.

Zusammenhang mit der Bildung der rothen Blutkörperchen vermuthen und ist dieser Zusammenhang leicht erklärlich, wenn man den Ursprung der Krankheit an den Ort verlegt, wo die rothen Zellen gebildet werden. Namentlich das Auftreten der kernhaltigen rothen Blutkörperchen weist darauf hin, dass wir es hier nicht mit einer mehr weniger zufälligen Schwellung des lymphadenoiden Gewebes, wie z. B. in der Milz, die bald hypertrophisch ist, bald nicht, zu thun haben, sondern dass es sich um einen specifischen, auch die Umbildung der rothen Zellen verhindernden Process handelt.

Ferner verweise ich auf den erwähnten Uebergang von medullärer Leukämie in lymphatische, eine Combination, die sich ungezwungen nur erklären lässt, wenn beide Formen vom Mark ausgehen, ebenso wie auch angebliche Mischformen beider. Ich glaube damit einige weitere Stützpunkte für Neumann's Lehre von der dominirenden Rolle des Knochenmarkes beigebracht zu haben und glaube gezeigt zu haben, dass sich diese Ansicht recht wohl mit den klinischen Erfahrungen und den modernen hämatologischen Blutbefunden vereinigen lässt. Wir müssen demnach wahrscheinlich beide Arten von Leukämie als „myelogen" ansehen. Es giebt nur eine und zwar die myelogene Leukämie, die in zwei Hauptformen im Blut sich äussert, als Lymphocytämie und Myelocytämie, und im Knochenmark ihren Ausdruck findet in dessen lymphadenoider Beschaffenheit einerseits und pyoider (myeloider) Beschaffenheit andererseits. Welcher Art der Vorgang im Knochenmark bei der Leukämie ist, darüber lässt sich heute so wenig Sicheres sagen, wie zur Zeit von E. Neumann's grundlegender erster Veröffentlichung. Die Theorie Cohnheim's[1], dass die Leukämie auf Hemmung der Metamorphose der farblosen Blutzellen in farbige beruhe, eine Theorie, die noch in der neuesten Zeit Anhänger findet, ist seit ihrer Bekämpfung durch Neumann nicht besser begründet worden. Auch auf den zweifelhaften Uebergang von Lymphocyten in grössere Leukocyten (A. Fraenkel und Benda) lässt sich zur Zeit keine Theorie basiren. Verbreitet ist die Ansicht, dass die Bildung der rothen Blutkörperchen gestört ist, weil das Knochenmark durch pyoides beziehungsweise lymphoides Mark ersetzt ist. Nun ist aber die Bildung der rothen Blutkörperchen auch in Fällen gestört, wo eine hochgradige Markveränderung nicht vorhanden ist, so dass man auch umgekehrt vermuthen könnte, dass myeloides oder lymphadenoides Mark deshalb sich bildet, weil die Bildung der rothen Zellen gestört ist. Wie bei Anämieen eine Hyperplasie des rothen Markes stattfindet, um eine erhöhte Bildung namentlich von rothen Blutkörperchen herbeizuführen, so könnte man auch hier an eine compensatorische Hyperplasie denken; da sich aber bei der Leukämie die rothen Blutkörperchen nicht vermehren können, vermehren sich nur die

[1]) Allg. Pathologie Bd. I p. 380.

übrigen Zellen sammt dem Reticulum und das Product ist kein normales rothes Mark sondern myeloides (pyoides), beziehungsweise lymphadenoides Gewebe. Man kann sich auch vorstellen, dass die gleiche Ursache, welche die Bildung und Umbildung der rothen Zellen verhindert, direkt auf die weissen wirkt, dass neben einer compensatorischen Hypertrophie zugleich eine Metaplasie stattfindet, welche die anormalen Zellformen erklärt. Als Zweck der Hyperplasie lässt sich denken die Erhaltung einer möglichst grossen Anzahl zelliger Elemente im Blute, damit dieses nicht zu wässerig wird und aus der Gefässwand tritt unter Blutungen und hydropischen Erscheinungen, also um überhaupt eine Circulation noch zu ermöglichen. Danach wäre die Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes des übrigen Körpers nur sekundär, da alle Kräfte herbeigezogen werden, um eine erhöhte Production zu ermöglichen. Es spricht für diese Vermuthung die Beobachtung, dass die Leukämie manchmal auf dem Boden von Anämieen entsteht, auch in dem oben von mir mitgetheilten Fall war der Blutbefund anfangs kein leukämischer. Litten[1] erklärt seinen bekannten Fall von Uebergang einer perniciösen Anämie in Leukämie[2] in ähnlicher Weise als Fortbewegung der durch die Anämie angeregten kompensatorischen Hyperplasie in pathologischer Richtung zu pathologischer Metaplasie.

Warum einmal im Knochenmark und damit secundär im übrigen lymphadenoiden Gewebe die Lymphocyten, das andere Mal die myelocytären Elemente die Oberhand gewinnen, entzieht sich der Beurtheilung. Dass beide Krankheitsformen prinzipiell verschieden sind, dagegen spricht der beobachtete Uebergang ineinander, doch ist ein gewisser Unterschied bemerkbar. Bei der Myelocytenleukämie tritt die qualitative Veränderung mehr in den Vordergrund: es werden nicht bloss weniger rothe, sondern auch namentlich kernhaltige rothe, und nicht bloss mehr weisse, sondern auch dem normalen Blut ganz fremde weisse Zellen eingeschwemmt. Bei der Lymphocytenleukämie dagegen überwiegt das quantitative Moment: Es sind bei starker Verminderung der rothen nur wenige kernhaltige Erythrocyten vorhanden; die vermehrten Lymphocyten unterscheiden sich nicht von den auch normal im Blut vorhandenen. Ferner verläuft die Lymphocytenleukämie wahrscheinlich acuter. Daraus lassen sich zur Zeit jedoch noch keine bestimmten Schlüsse über die letzte Ursache der gestörten Blutbilduug ziehen. Nach den bisherigen Untersuchungen ist es fraglich, ob sie dem Gebiete der Bacteriologie zufallen wird.

Fasse ich die Hauptergebnisse meiner Ausführungen zusammen, so halte ich es für wahrscheinlich:

---

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1877 p. 748.

[2]) Ein ähnlicher Fall ist von Gerhardt (Versamml. d. XV. Congr. f. innere Med. 1897 p. 382) mitgetheilt.

1. Dass die „leukämischen Infiltrationen“ nicht auf Metastasenbildung beruhen, sondern auf Hyperplasie normal vorhandenen lymphadenoiden Gewebes, vermehrt durch eingeschwemmte Blutelemente.

2. Dass das lymphadenoide Gewebe als solches, nicht bloss seine Localisation in den sogenannten lymphatischen Organen, als Bildungsstätte der Lymphocyten anzusehen ist.

3. Dass daher auch normaler Weise im Knochenmark Lymphocyten gebildet werden und dass das Knochenmark wesentlich zur Bildung der im Blut vorhandenen Lymphocyten beiträgt.

4. Dass auch die Lymphocytenleukämie („lymphatische Leukämie“) eine vom Knochenmark ausgehende, also „myelogene“ Erkrankung ist, die sich ebenso wie die Myelocytenleukämie (Ehrlich's „myelogene Leukämie“) im lymphadenoiden Gewebe verbreitet.

Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose.

Von

Prof. Dr. P. Baumgarten.

Der im Folgenden genauer zu beschreibende Fall ist von grösserem pathologischen Interesse. So eigenartig in seiner Erscheinung, dass ich keinen ihm ganz entsprechenden in der Literatur aufzufinden vermochte, scheint er doch einer bestimmten Gruppe von Krankheitsfällen anzugehören, die, wenig beachtet und unter verschiedenen Benennungen beschrieben, am besten unter der Bezeichnung: „Myelogene Pseudoleukämie" zusammengefasst werden dürften. Doch ich will nicht vorgreifen, sondern zunächst die Beobachtungsresultate meines Falles objectiv mittheilen.

Ueber den klinischen Verlauf des Falles hatte Herr College Dr. med. G. Rosenfeld (Stuttgart) die Güte, mir folgenden Bericht zur Verfügung zu stellen.

„Der Patient, 58 Jahre alt, war früher immer gesund, arbeitskräftig und leistungsfähig. Er hatte nie eine wesentliche Erkrankung überstanden; auch in der Familie sind hereditäre Erkrankungen irgend welcher Art nicht vorgekommen.

Am 12. bis 13. Mai 1897 musste der Kranke eine Besichtigungsreise eines von der Donau inundirten Gebietes machen. In diesen zwei Tagen wurde theils zu Wagen, theils zu Fuss, theils im Nachen das Ueberschwemmungsgebiet des Flusses mit vielen Altwassern besichtigt, ein bekanntes Malariagebiet. Die Witterung wechselte, mehrere Mal trocknete die Sonne die vorher durch Regen nass gewordenen Kleider. Am 13. Abends fühlte sich Patient plötzlich schwer krank. Er fror stark und anhaltend und konnte sich nur mit Aufbietung aller seiner Kräfte aufrecht erhalten. Das Fieber dauerte 4 Tage und als es verschwunden war, blieben übergrosse Schwäche, Müdigkeit, Hinfälligkeit und grosse Blässe der Haut zurück. Der Kranke wollte gerne noch arbeiten, allein er fühlte sich hinfällig, zerschlagen und von vielen Schmerzen gequält. Diese Schmerzen, welche in den Knochen sassen, waren über den ganzen Körper verbreitet, über den Stamm und die Glieder — am meisten über letztere und von diesen waren es Kreuz- und Schenkelschmerzen, welche am hervorstechendsten waren. Die Gelenke waren frei.

Zur Arbeit unfähig, von Schmerzen gequält, in seinem Appetit reducirt, begab sich der Kranke nach Wildbad. Die Badekur dort brachte nicht den gehofften Erfolg, Schmerzen und Appetitlosigkeit nahmen zu, so dass der Kranke mit einem Gewichtsverlust von 20 Pfd. nach $5^1/_2$ Wochen zurückkehrte.

Im Laufe der nächsten Monate änderte sich nicht viel an dem Krankheitsbilde. Der Appetit war äusserst gering, die Schmerzen im Stamm und allen Gliedern gross, besonders vom Kreuz ab. Die Schenkel hinunter wurden sie besonders schwer empfunden; der Schlaf war fast null und eine deutliche Abnahme des Kräftezustandes ersichtlich.

Vom September ab wurde endlich der Kranke zuerst gemessen; es stellte sich eine deutliche Temperaturerhöhung heraus, welche morgens fast nie unter 37,3-5 herunterging, aber jeden Abend zum mindesten 37,9 erreichte, oft aber bis 38,3, ja bis 39 und darüber stieg. Der Puls war immer sehr hoch, um 90 Schläge in der Minute und mehr. Diese Temperaturerhöhung scheint seit dem Mai bestanden zu haben und verliess den Kranken nicht mehr mit grösseren und geringeren Schwankungen bis zu seinem Tode.

Im Beginn des Oktober 1897 sah ich den Kranken zum ersten Mal. Der objective Befund war ein sehr charakteristischer.

Grosse Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute, Abmagerung, unbedeutende Oedeme an den Schienbeinen.

Temperaturerhöhung und Pulsbeschleunigung bis zu 38,3 und 96.

Milztumor 15:10, palpabel, unter dem Rippenbogen hervorragend. Lymphdrüsen ohne Veränderung. Schmerzhaftigkeit fast aller Knochen, des Rumpfes und der Glieder, spontan und besonders bei Druck, hauptsächlich des Sternums, der Clavikeln, der wahren und besonders der falschen Rippen, der Spinae scapulae, der ossium ilei et ischii, des Kreuzbeins und besonders beider Oberschenkel und des rechten Schienbeines.

Die Untersuchung des Blutes ergab einen Haemoglobingehalt von 39% nach Fleischl; die Blutkörperchen zeigten einen auffallenden Grössenunterschied, wie auch formale Unterschiede (Poikilocytose); specielle Differenz in der Farbe der rothen Blutkörperchen, Erscheinungen von Vacuolenbildung in denselben, sehr seltene kernhaltige rothe Blutkörperchen und sehr seltene Plasmodien-haltige*. Das Verhältniss der rothen zu den weissen Blutkörperchen war normal, die Zahl der rothen betrug 3252000.

Die Untersuchung des Urins ergab normale Verhältnisse, im Koth war nichts Anormales zu finden.

*) Cf. hierüber später. Baumgarten.

Die Lungen sind normal, das Herz etwas nach rechts erweitert, leichtes, systolisches Blasen an der Mitralis, geringe Accentuation des 2. Pulmonaltones.

Leber normal, Darm in Ordnung. Keine Eier von Ankylostoma oder Oxyuris oder Ascaris.

Die Erkrankung am Herzen war schon früher erkannt worden, sie wurde nicht als die Ursache des heutigen Zustandes betrachtet, sondern es musste angenommen werden, dass eine Malariainfection (worauf das Vorhandensein sehr spärlicher Plasmodien hinwies) stattgefunden habe, dass sich eine Erkrankung der Milz und des Knochenmarks, der blutbildenden Organe, eingestellt habe und dass es sich um eine Erkrankung des **Blutes** handle.

Nun wurde in diesem Sinne eine arzneiliche Behandlung eingeleitet: Chinin täglich 3mal 0,5, später mit Arsenik gereicht.

Unter dieser Behandlung ging die geschwellte Milz fast auf ihre normale Grösse zurück, so dass nur noch 6:5 zu percutiren war. Die Knochenschmerzen wurden langsam geringer, die Esslust steigerte sich etwas, der Haemoglobingehalt des Blutes nahm zu, stieg am 22. Oktober auf 45%, am 6. November auf 49%, am 16. December auf 52%. Auch der Blutbefund änderte sich insofern, als schon nach 2 Wochen keine Plasmodien-haltige Körperchen mehr sichtbar waren; die kernhaltigen Blutkörperchen verschwanden, die Mikrocyten wurden zahlreicher (am 6. Nov.) und die Poikilocyten blieben sich in ihrer mässigen Zahl gleich.

Jedoch die Schlaflosigkeit, verursacht durch die Schmerzen in den Oberschenkeln und dem Kreuz und das dadurch erschwerte Liegen, blieb sich gleich. Die innerlich gereichten Schlafmittel gewährten keinen Nutzen und so musste zu subcutanen Morphiuminjectionen geschritten werden.

So konnte man sich nicht verhehlen, dass ein wesentlicher Fortschritt zur Heilung in dem Krankheitsbild nicht zu verzeichnen war. Zwar waren die Knochenschmerzen im Schultergürtel, Sternum, den Rippen und dem Darm- und Sitzbein geringer, in den Schenkeln dagegen um so stärker; die Fiebererregung hatte nicht abgenommen, die Pulsfrequenz zugenommen und die Harnausscheidung war geringer geworden, womit ein Steigen der Oedeme einherging.

In der Weihnachtswoche trat ein starker Herzcollaps auf, der das Leben sehr bedrohte und ein kleiner haemoptoischer Infarct R. H. U. führte am Weihnachtstage lebensbedrohliche Erscheinungen herbei. Es gelang wohl noch einmal diesen Sturm abzuschlagen; ein zweiter Collaps trat am 29. Januar ein, der auch glücklich bekämpft wurde. Allein von dieser Zeit an stellten sich Erscheinungen von Schwerhörigkeit, besonders am rechten Ohr ein, sowie eine Ptosis des rechten oberen Augenlids, bald war auch das linke obere Lid geschwollen und paretisch, der rechte Bulbus stark, der

linke geringer hervorgetrieben und nach oben und aussen gedrängt, so dass angenommen werden musste, dass in der Orbita und auch hinter derselben, bis zum Felsenbein fort ein Tumor sitze, der die Schwerhörigkeit, durch Druck auf den N. acusticus, und die Protrusion des Bulbus verursache. Die Nahrungsaufnahme wurde geringer, die Athembeschwerden stärker, die Diurese sank, die Herzthätigkeit bewegte sich immer um ca. 110-120 Schläge in der Minute und am 13. März trat der exitus ein".

Diesem klinischen Berichte hat nun Herr College Rosenfeld noch eine, die Ergebnisse der stattgehabten Obduction mit verwerthende

Epikrise

hinzugefügt, welche ich hier gleich anschliessen möchte, um dann meine Beobachtungen und Schlüsse im Zusammenhang mitzutheilen.

„Ein gesunder Mann erkrankt plötzlich mit Fieber, grosser Hinfälligkeit und Anämie, Knochenschmerzen fast im ganzen Skelett, Verlust von Appetit und Schlaf. Andauerndes Fieber, Oedeme der Haut der Beine, Störungen von Seiten eines früher gut compensirten Herzfehlers. Verminderung der Hörfähigkeit, Protrusion der Bulbi, besonders des rechten. Unter den Erscheinungen der Insufficienz des Myocards trat der exitus ein.

Es ist kein Zweifel, dass die Erkrankung der blutbildenden Organe die Ursache des Leidens war. Es dürfte nicht unwahrscheinlich sein, dass den Anstoss zu der Entwicklung und dem Verlauf dieses merkwürdigen und kaum noch beobachteten Falles, den wir eine „Myelogene Pseudoleukämie" nennen, eine Malariainfection gegeben hat. Hierfür spricht die Beobachtung entozooischer Gebilde, die für nichts Anderes, als für Plasmodien angesprochen werden konnten. Ein charakteristischer Typus konnte bei der späten Zeit der Untersuchung nicht mehr nachgewiesen werden. Nachdem lange Zeit fort und grosse Gaben Chinin gereicht waren, gelang es nicht mehr, diese Gebilde wieder aufzufinden.

Das rasche und typische Abfallen der angeschwollenen Milz nach Chiningebrauch spricht auch hierfür.

Gleichzeitig hatte sich aber die Infection ausser auf die Milz, auch auf das Knochenmark aller Skelettknochen erstreckt und dort eine Veränderung hervorgerufen, welche zu einer fast völligen Verödung des Knochenmarks in allen der Untersuchung unterworfenen Knochen führte. So war die Quelle der Blutneubildung im Körper in die engsten Grenzen gebannt. Und wenn das Herzleiden nicht den Tod herbeigeführt hätte, so würde die fehlerhafte Blutentmischung durch die Erkrankung der blutbildenden Organe in anderer Weise dem Leben ein Ziel gesetzt haben.

Eine genauere Darstellung des interessanten Falles gedenke ich an anderer Stelle zu geben".

Was nun meine Beobachtungen anlangt, so habe ich den Patienten noch

bei Lebzeiten gesehen, als ich auf den Wunsch der Verwandten desselben Anfangs December 1897 eine Untersuchung seines Blutes vornahm. Das, auf Einstich, aus der Fingerkuppe austretende Blut war wohl etwas dünner und weniger dunkel als gesundes Blut, aber diese Unterschiede waren nicht sehr auffällig. Es wurde nun sowohl das Blut sofort frisch mikroskopisch untersucht, als auch zu Deckglastrockenpräparaten verarbeitet. Weiterhin wurden mit dem Blute mehr als ein Dutzend Cultur-Röhrchen (Gelatine, Glycerin-Agar, Blutserum) beschickt, um Culturen etwaiger, in dem Blut vorhandener Mikroorganismen zu gewinnen.

Die mikroskopischen Untersuchungen des Blutes ergaben Folgendes:

Die rothen Blutkörperchen zeigen keine so bedeutende Verminderung ihrer Zahl, dass ohne weiteres aus den mikroskopischen Präparaten auf eine solche geschlossen werden könnte; aber sie sind von sehr verschiedener Grösse: während eigentliche „Makrocyten" fehlen, zeigen sich viele, die entschieden kleiner sind, als normal, bis herunter zur ausgesprochenen Mikrocytenform. Die Mikrocyten sind zahlreich, aber doch lange nicht so zahlreich, wie in typischen Fällen von „progressiver perniciöser Anämie". Poikilocyten finden sich ebenfalls, aber in nur mässiger Anzahl. Trotz aufmerksamen Suchens gelingt es nicht, — weder im frischen Blut noch in den entsprechend gefärbten Deckglaspräparaten desselben — kernhaltige rothe Blutzellen aufzufinden. — Die weissen Blutkörperchen erscheinen quantitativ und qualitativ ganz unverändert: Die gewöhnliche Zahl von polynucleären Leukocyten mit den typischen neutrophilen Körnungen, ferner Lymphocyten, in richtigem Mengenverhältniss zu den polynucleären Formen (ca. 1:3), vereinzelte eosinophile Zellen; nichts von grossen mononucleären, neutrophilen Leukocyten (Ehrlich's Myelocyten).

Die Blutplättchen (M. Schultze'sche Körnchenbildungen) sind nicht vermehrt.

Von Mikroorganismen ist bei mikroskopischer Untersuchung absolut nichts zu entdecken, auch insbesondere nichts von Malariaplasmodien (auf welche in Folge der Mittheilungen des Herrn Collegen Dr. Rosenfeld ebenfalls sehr nachhaltig gefahndet wurde); auch von Melanin keine Spur*.

Ebenso wenig gelang es durch das Culturverfahren Mikroorganismen im Blute nachzuweisen: sämmtliche von mir geimpfte Gelatine- und auch sämmtliche Agar- und Blutserum-Röhrchen, blieben, trotz mehrwöchentlichen Verweilens im Brutschranke, absolut steril.

Die mikroskopische und bacteriologische Untersuchung des Blutes des Kranken hatte also zu keinem Aufschluss über die Natur der Erkrankung geführt. Der mikroskopische Befund war in keiner Weise charakteristisch;

*) Ich möchte gleich hier hinzufügen, dass auch in den Organen (Milz, Lymphdrüsen, Leber, Knochenmark) nichts von Melanin gefunden wurde.

er entsprach einer Anämie, wie sie durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufen sein kann. Das typische Bild einer essentiellen (progressiven, perniciösen) Anämie war nicht vorhanden; ganz sicher bezeugte der Blutbefund das Nichtvorhandensein einer Leukämie, für eine ev. mikroparasitäre Grundlage der Erkrankung hatte die Blut-Untersuchung keinen Anhaltspunkt geliefert.

Am 14. März 1898 (ca. 24 Stunden post mortem) wurde in der Wohnung des Verstorbenen die Section desselben von mir in Gegenwart des Herrn Collegen Dr. Rosenfeld und anderer Herren Collegen ausgeführt.

Der Sectionsbefund war folgender:

Ziemlich grosse, kräftig gebaute Leiche. Die Haut ist an den vorderen Körpertheilen sehr blass, fast wachsbleich mit einem Stich in's Gelbliche; an den abhängigen Theilen reichliche Todtenflecke. Mässige Starre. Geringes Oedem der Füsse.

Beide Augäpfel sind etwas vorgetrieben, der rechte stärker als der linke. Conjunctivae nicht ikterisch. Keine Spur von Schwellung der äusseren Lymphdrüsen. Die Haut ist schlaff, das Unterhautgewebe ziemlich fettreich, das Fett von gelber Farbe.

Beim Abziehen der weichen Kopfbedeckungen von der Schädeloberfläche zeigt sich, dass sich das Periost nicht, wie gewöhnlich, leicht und glatt von dem knöchernen Schädeldach abschaben lässt, sondern sehr fest am Knochen haftet, so dass es stellenweise in Fetzen an dem Cranium sitzen bleibt. Die vom Periost entblössten Theile des letzteren bieten keine glatte, sondern eine rauhe und unebene Oberfläche dar. Die Rauhigkeiten und grubigen Vertiefungen sind aber nicht durch Defecte der normalen tela ossea, sondern durch osteophytische Wucherungen von ungleicher Höhe bedingt, welche, mit dem Knochen fester verbunden als mit dem Periost, beim Abziehen des letzteren an ersterem hängen geblieben sind. Durch diese Osteophytenschicht, welche stellenweise eine Höhe von $^1/_2$ cm und darüber erreicht, ist das Schädeldach im Ganzen mehr oder minder stark verdickt; ausser dieser Abnormität zeigt aber der Schädel noch eine andere Veränderung, welche auf allen Durchschnitten in ganz gleichmässiger Weise sichtbar wird: Die Diploë ist vollständig verschwunden und ersetzt durch compactes Knochengewebe von elfenbeinartiger Härte und Dichtigkeit. Dieser Zustand der Eburneation ist längs der ganzen kreisförmigen Durchsägungsfläche des Schädeldachs so ununterbrochen gleichmässig ausgebildet, dass man seine Fortsetzung auf die Knochen der Schädelbasis als unzweifelhaft annehmen kann. An der Tabula vitrea des Schädelgewölbes finden sich keine Osteophyten; die Dura mater lässt sich ohne besondere Mühe glatt von derselben abziehen und das Gleiche gelingt auch bei den Knochen des Schädelgrundes.

In der rechten mittleren Schädelgrube tritt unmittelbar hinter der Fissura sphenoidalis, in nächster Nähe des Sinus cavernosus, ein knopfförmig in die rechte mittlere Schädelgrube vorspringender, über kirschgrosser, weisser, weicher Knoten zu Tage, dessen leicht verjüngte Basis im Endocranium des rechten grossen Keilbeinflügels wurzelt, ohne in die Knochensubstanz einzudringen: er lässt sich mit dem Endocranium von der letzteren abziehen, welche danach keinerlei Rauhigkeit oder Defect zu erkennen giebt. An anderen Stellen der Schädelhöhle sind keine Tumoren vorhanden. Ebensowenig finden sich solche in den beiden Augenhöhlen, welche auch sonst, abgesehen von einer stärkeren serösen Durchtränkung des orbitalen Zellstoffes, keine abnormen Verhältnisse darbieten. Gehirn, Kleinhirn, Medulla oblongata nebst den sie bedeckenden Häuten lassen keinerlei pathologische Veränderung erkennen.

Herz: In der Pericardialhöhle befinden sich etwa 300 g klarer, seröser Flüssigkeit. Das Pericardium glatt, spiegelnd und durchsichtig; das subepicardiale Fettgewebe ist nur in dünner Schicht vorhanden, von normaler gelber Farbe. Das Herzblut, im Ganzen von geringer Quantität, ist etwas heller und dünner, als normales Leichenblut, enthält nur wenige schlaffe Speckhautgerinnsel von der gewöhnlichen gelblichen Farbe, etwas reichlichere Cruormassen von ziemlich dunkelrother Farbe.

Der rechte Ventrikel ist mässig hypertrophirt und dilatirt, während der linke normale Grösse besitzt. Die Valvula mitralis ist nicht für zwei Finger durchgängig; die Ränder der Klappensegel sind leicht geschrumpft und mit einander verwachsen.

Das Herzfleisch ist schlaff, blass und etwas trübe, aber nirgends finden sich gelbe Flecken oder Streifen.

Die grossen Gefässe sind normal.

Lungen: In beiden Pleurahöhlen reichliche seröse Flüssigkeit. Die Pleurablätter glatt, spiegelnd, durchsichtig.

Beide Lungen oedematös, sonst normal.

Die Bronchial- und Mediastinaldrüsen zeigen keine Schwellung.

Milz: etwas vergrössert, 14 cm lang, $8^1/_2$ cm breit, 5 cm tief, von weicher Consistenz. Kapsel glatt, durchsichtig. Farbe der Milz blauroth. Von dem rothen Grunde der Milzpulpa heben sich zahlreiche, weissröthliche bis weissliche runde oder kartenherzförmig gestaltete, kaum prominirende, gegenüber dem weicheren Milzgewebe etwas derber anzufühlende Heerde von Erbsen- bis Bohnengrösse mehr oder minder deutlich ab.

Nieren: Beide Nieren sind von normaler Grösse, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, von grauröthlicher Farbe; auf dem Durchschnitt Rinden- und Pyramidensubstanz gut von einander abgesetzt, erstere blass, mehr graugelblich als grauröthlich, etwas trübe, aber nirgends gelbweisse Stipp-

chen oder Streifchen darbietend; letztere blassroth. Nirgends Narben, keine Knoten. — Nebennieren normal.

Digestionstractus: Magen- und Darmkanal normal; die Magenschleimhaut von grauer Farbe, transparent. Speiseröhre und Pharynx normal. Die mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen zeigen keine Schwellung

Leber: Leber gleichmässig in geringem Grade vergrössert, 32 cm breit, 22 cm hoch (sagittaler Durchmesser des rechten Lappens), grösste Dicke 10 cm, von braungelber Farbe, der untere Rand leicht abgerundet. An der convexen, im Allgemeinen glatten Oberfläche, ragen zu beiden Seiten des Lig. suspensorium eine Anzahl weisslicher, weicher Knoten von Erbsen- bis Haselnussgrösse hervor. — Auf dem Durchschnitt ist die acinöse Zeichnung undeutlich, die Farbe gleichmässig braungelb, von der Schnittfläche lässt sich ein emulsiver Saft abstreichen. Die erwähnten Knoten sind auch auf dem Durchschnitt scharf abgegrenzt, zeigen daselbst eine rein weisse Farbe, sind von weicher, markiger Consistenz und lassen einen milchigen Saft abstreichen.

Blase normal.

Prostata etwas vergrössert, von derber Consistenz; auf dem Durchschnitt zeigt sich ein festes, straffes, weissliches Gewebe von sich in verschiedenen Richtungen kreuzenden Faserzügen gebildet (Fibromyom).

Testikel normal.

Die Untersuchung der Rumpf- und Extremitätenknochen, die mit thunlichster Vollständigkeit ausgeführt wurde, ergab folgende Resultate:

Das Sternum ist auffallend schwer, zeigt jedoch auf dem Durchschnitt keine merkliche Verdickung. Die Gewichtszunahme ist vielmehr dadurch bedingt, dass die gesammte Spongiosa in compactes Knochengewebe umgewandelt ist, und zwar so vollständig, dass mit blossem Auge nicht die geringste Spur von Markräumen darin zu entdecken ist und dass eine feine Nadel überall auf undurchdringlichen Widerstand stösst. In demselben Zustand der totalen Eburneation befinden sich die Wirbelkörper und sämmtliche Rippen, nur dass bei letzteren zu der Sklerosirung der Spongiosa noch die Auflagerung einer $^1/_4$-$^1/_2$cm dicken Osteophytenschicht von grösstentheils compactem, nur in den obersten Schichten feinporösem Gefüge auf die innere (pleurale) Oberfläche hinzukommt.

Auch die Extremitätenknochen zeigten ganz gleichartige Veränderungen, wie die Schädel- und Rumpfknochen. Allerdings konnten ja aus äusseren Rücksichten nicht alle Röhrenknochen untersucht werden, aber es war doch möglich, sowohl ein grösseres Stück aus der Diaphyse des rechten Oberschenkels, als auch ein solches aus der Diaphyse des linken Oberarms für die Untersuchung zu gewinnen. In beiden Knochenstücken

fand sich keine Verdickung des Knochenschaftes, das normale Periost lag der nicht verdickten Knochenrinde überall unmittelbar auf, aber das Knochenmark war total verknöchert: an Stelle des normalen Fettmark-Cylinders lag eine mit der Knochenrinde innig verschmolzene Säule von compactem Knochengewebe, welches nur an wenigen Stellen in den innersten Theilen feine mit blossem Auge eben wahrnehmbare weiche Stellen aufwies, welche von einem weisslichen oder grauröthlichen Gewebe gebildet waren.

Mikroskopische Untersuchung.

Die frische Untersuchung der Knoten der Dura mater und der Leber liess als wesentlichen Bestandtheil kleine, den Lymphocyten entsprechende Rundzellen erkennen: in physiologischer Kochsalzlösung untersucht homogene glänzende Kugelchen darstellend, zeigten sie nach Einwirkung von 1proc. Essigsäure einen scharfcontourirten runden Kern mit feinen gleichmässigen Granula im Innern, um welchen eine meist nur schmale Zone hellen Protoplamas nachzuweisen war. Neben diesen, den typischen Lymphocyten gleichenden Zellen fielen nur wenige andere zellige Elemente in den frischen Präparaten ins Auge: zunächst da und dort grössere Zellen mit bläschenförmigen ovalen Kernen und einem oder mehreren Kernkörperchen, feinkörnigem mehr eckigem als rundlichem Protoplasmakörper; ausserdem zartwandige Capillargefässe, mit rothen Blutkörperchen gefüllt, sowie spärliche Bindegewebsfibrillen einzeln oder zu schmalen, welligen Bündeln gruppirt.

Von einer Untersuchung der Knochen im frischen oder einfach gehärteten Zustand musste Abstand genommen werden: An ein Auspressen der in den feinen Poren des sklerosirten Knochens befindlichen weichen Gewebstheile war bei der Härte und Dichtigkeit der Knochen von vornherein kaum zu denken, auch erwiesen sich alle diesbezüglichen Versuche thatsächlich erfolglos; aus dem gleichen Grunde musste der Versuch, direct Schnitte von den Knochen anzufertigen, aufgegeben werden, welche Untersuchungsmethode ja auch für den vorliegenden Fall, in dem es sich offenbar ausschliesslich um pathologischen Knochenanbau und nicht um Abbau desselben handeln konnte, ohne besonderen Vorzug[1] gewesen sein würde. Die Knochen wurden also, und zwar in möglichst kleinen Stücken, theils in v. Ebner's Flüssigkeit, theils in Holzessig, theils in Müller's Lösung (mit Salzsäurezusatz) zum Zweck der mikroskopischen Prüfung

[1]) Vgl. hierüber die Darlegungen v. Recklinghausen's über die von diesem Forscher gefundenen und von ihm vielfach mit Erfolg verwertheten neuen Methoden der Untersuchung des feineren Aufbaues des Knochens in dessen bekanntem Werke: Die fibröse oder deformirende Ostitis etc., Festschrift der Assistenten für Rud. Virchow, 1891, Sep. A. p. 38 ff.

entkalkt. — Die Tumoren der Dura mater, der Leber und Milz wurden behufs genauerer Feststellung ihrer Structur theils in Alkohol, theils in Müller's Lösung mit nachträglichem Alkohol gehärtet.

Ich stelle die Resultate der mikroskopischen Untersuchung der Knochen denjenigen der genaueren histologischen Exploration der Tumoren voran.

Untersucht wurden: Mehrere Stückchen von verschiedenen Stellen des Schädeldaches; mehrere Stückchen des Sternums, mehrere Stückchen von verschiedenen Rippen, mehrere Sectoren aus den Querschnittscheiben des Oberschenkelschaftes.

Die Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Knochentheile lassen sich zusammenfassend schildern, da die Veränderungen, wie schon die makroskopischen Befunde erwarten liessen, mikroskopisch ganz einheitlich waren.

In Bestätigung der makroskopischen Auffassung handelte es sich in allen Knochen um eine Neubildung typischen Knochengewebes und zwar in den Rumpf- und Schädelknochen um eine fast vollständige Umwandlung des spongiösen Knochengewebes in typisches compactes Knochengewebe, in den Röhrenknochen um Substitution des Fettmarkes durch compactes oder feinstporiges spongiöses Knochengewebe zu welchem Process an den Rippen und dem Schädel noch eine Bildung von Osteophyt hinzu kam. Das letztere besteht aus einem engmaschigen spongiösen Knochengewebe, dessen durch Queranastomosen arkadenförmig verbundene Bälkchen sämmtlich senkrecht auf die alte Knochenrinde aufgebaut sind. Die Maschenräume dieser neugebildeten Spongiosa haben nur in den obersten Schichten eine etwas grössere Weite, während sie nach der Tiefe hin immer enger und enger werden, bis sie schliesslich nahe der alten Knochenrinde unter Verbreiterung der Osteophytenbalken und Auftreten concentrisch geschichteter Lamellen in denselben anf die Dimensionen Havers'scher Kanäle herabsinken. Die in den Maschenräumen befindliche weiche Gewebsmasse gleicht so gut wie vollständig dem rothen (lymphoiden) Knochenmark; am Rande der obersten (jüngsten) Knochenbälkchen bemerkt man nicht selten eine typische Osteoblastenschicht.

Die das Mark der Röhrenknochen substituirende Knochenmasse unterscheidet sich in den äusseren Lagen in nichts von legitimen compactem Knochengewebe. In den mehr inneren Lagen finden sich aber statt der Havers'schen Kanäle etwas grössere mit rothem (lymphoiden) Mark gefüllte Räume, sodass ein mehr der Spongiosa als der Compacta gleichendes Gewebe entsteht. An minimalen, winzigen, den innersten Theilen des einstigen Markcylinders entsprechenden Stellen, wo, wie schon in der makroskopischen Beschreibung erwähnt, die Ossification ausgeblieben war, findet sich bei mikroskopischer Untersuchung ein complicirtes Gewebe, welches aus einer Art von grobmaschigem fibrösen Netzwerk besteht, in dessen Maschen unregel-

mässige Häufchen von Zellen liegen, welche meist die Form typischer Lymphkörperchen, zum Theil aber auch die Gestalt etwas grösserer Rundzellen und epithelioider Zellen besitzen. Letztere sind namentlich am Rande der Häufchen kranzartig angeordnet. Die Zellhäufchen liegen nicht frei in den Gewebsmaschen, sondern werden durch feine, die Zellen umspinnende Bindegewebsfäserchen zusammengehalten, welche sich von den gröberen Gewebszügen abzweigen. In den letzteren bemerkt man nun da und dort Inseln von typischem Knochengewebe, welche, mehr nach aussen hin, zu grösseren Bälkchen zusammentreten, die sich theils mit anderen in gleicher Weise gebildeten jungen Bälkchen, theils mit den anstossenden Theilen der fertigen, myelogenen Knochenmasse in Verbindung setzen. Parallel mit der Entwicklung dieser jungen Knochenbälkchen auf dem Boden der erwähnten fibrösen Grundlage, gestalten sich die besprochenen Zellhäufchen allmählich zum Inhalt der durch die Verbindung der neugebildeten Knochenspangen hergestellten jungen Markräume um; an der Peripherie der letzteren erkennt man eine, den Knochenbälkchen epithelähnlich aufliegende Osteoblastenschicht. Innerhalb dieser kleinen, an der Grenze der makroskopischen Sichtbarkeit stehenden, auf die axiale Zone des Knochenschaftes beschränkten, verstreuten Territorien kann man also den Hergang der myelogenen Knochenneubildung noch verfolgen; im Ganzen aber erscheint der Process beendet und abgeschlossen im Sinne einer totalen Substitution des Fettmarkes durch typisches compactes oder feinstporöses Knochengewebe.

In den kurzen und platten Knochen (Rumpfknochen) waren trotz des makroskopisch homogenen elfenbeinartigen Aussehens doch noch zahlreiche mikroskopische Hohlräume in den mehr nach innen zu gelegenen Theilen vorhanden, gefüllt mit einem Gewebe, welches histologisch vollständig jugendlichem rothem Knochenmark entsprach. Als Reste des alten Markrauminhaltes konnten mithin diese Füllungen der verkleinerten Markräume nicht wohl angesehen werden, da ersterer ja in höheren Lebensaltern stets mehr oder weniger reichliche Fettzellen enthält, welche letzteren gänzlich fehlten. Es war vielmehr unter dem Einflusse des sklerosirenden Processes eine Rückkehr des alten Markrauminhaltes in den embryonalen oder jugendlichen Zustand des rothen Knochenmarkes erfolgt. Aber mehr nach der Peripherie hin verschwanden die mikroskopischen Markräume vollständig aus der einstigen Spongiosa und wurden durch einfache Haversche Kanäle ersetzt, die von typisch concentrisch geschichteten Knochenlamellen umgeben waren, sodass also der bei weitem grösste Theil der spongiösen Substanz in vollständig compacte Knochensubstanz übergeführt war.

Was nun die genauere histologische Untersuchung der beschriebenen Tumoren betrifft, so empfiehlt es sich, die Befunde an den Tumoren der verschiedenen Localitäten gesondert zu beschreiben.

Was zunächst den Tumor der Dura mater anlangt, so zeigten die

Schnittpräparate desselben das Bild einer ganz diffusen kleinzelligen Infiltration oder Wucherung. Die „lymphoiden“ Elemente beherrschten so sehr das Terrain, dass die anderen, auf den Isolationspräparaten gesehenen Zellen an den Schnittpräparaten kaum zur Wahrnehmung gelangten. An sehr feinen und leicht geschüttelten Schnitten sah man, dass die lymphoiden Zellansammlungen von einem zarten Bindegewebsgerüst mit unregelmässigen, grösseren und kleineren Maschenräumen durchsetzt waren, welches zugleich die grösseren und kleineren (capillaren) — im Ganzen spärlichen — Blutgefässe trug. Ohne die Regelmässigkeit eines lymphadenoiden Reticulums zu besitzen, löste sich dieses bindegewebige Gerüst doch allerorts in feinste Fäserchen auf, welche, zwischen die Tumorzellen eindringend, diesen zur Anlehnung und Stütze dienten.

Diesem sehr einfachen, leicht zu beurtheilenden Structurverhalten des Duratumors gegenüber boten die Tumoren der Leber ein etwas davon abweichendes, complicirteres Bild dar. Die der Mitte der Leberknoten entsprechenden Partien glichen allerdings durchaus dem histologischen Bilde des Duratumors; aber die peripheren Theile, namentlich wo diese nicht die Leberoberfläche überragten, sondern an das erhaltene Leberparenchym angrenzten, gaben ein anderes Bild. Die Zellen lagen hier nicht diffus sondern bildeten kleine Stränge und Häufchen, welche sich ziemlich scharf gegen das bindegewebige Stroma, in dem sie eingebettet waren, absetzten. Es bestand hier also eine Art „alveolärer“ Structur, die bei flüchtiger Betrachtung, namentlich bei schwacher Vergrösserung, den Gedanken an eine carcinomatöse Structur hätte erwecken können. Thatsächlich war aber nichts von Carcinom vorhanden; denn die in den Strängen und Häufchen gelegenen Zellen hatten grösstentheils die Form lymphoider Elemente, nur die Minderzahl zeigte den Habitus grösserer protoplasmatischer Rundzellen und nur wenige boten epithelioide, aber nicht typische epitheliale Formen dar. Konnte hiernach von Carcinomgewebe keine Rede sein, so blieb doch die, wenn auch nur stellenweise „alveoläre“ Structur, namentlich angesichts des Umstandes, dass der Duratumor gar nichts davon gezeigt hatte, auffallend. Bei genauerer Untersuchung liess sich feststellen, dass das erwähnte Structurverhalten mit gewissen topographischen Verhältnissen des Geschwulstbodens zusammenhing. Untersuchte man nämlich die Grenzstellen, also jene Bezirke, wo das Tumorgewebe mit dem Leberparenchym zusammenstiess, so zeigte sich, dass die Vorposten der zelligen Wucherungen in die Räume zwischen die Leberzellbalken sich erstreckten, dort verstreute kleine Nester bildeten, während die Leberzellenreihen selbst unverändert waren, soweit sie nicht durch den Druck seitens zwischen ihnen gelegener kleiner Zellnester etwas zusammengedrückt wurden. Mehr nach dem Tumor hin wurden nun die Zellnester grösser und grösser, während die Leberzellenbalken immer mehr dahinschwanden, um schliesslich ein bindegewebiges

Stroma an ihre Stelle treten zu lassen. Jene alveoläre Structur der peripheren Geschwulsttheile ist also wohl dadurch bedingt, dass die Tumorzellen bei ihrem fortschreitenden Wachsthum in präformirte Räume, wahrscheinlich die perivasculären Lymphgefässe der Acini, hinein geriethen oder vielleicht auch von vornherein in präformirten Räumen, dann höchstwahrscheinlich den Acinus-Blutcapillaren selbst, wuchsen. Diese Alternative zu entscheiden, war an den Präparaten nicht möglich, was für die vorliegende Untersuchung nicht ins Gewicht fällt. Anfangs von den Leberzellenbalken umgeben, wurden diese in Lymph- resp. Blutcapillaren eingepferchten Zellwucherungen später, nach Schwund der Leberzellen, von einem, offenbar durch compensatorische Hypertrophie des spärlichen intraacinösen Bindegewebes entstandenen neugebildeten Bindegewebsgerüst eingedämmt. Nach der Mitte, also nach den ältesten Theilen der Tumorsubstanz hin, verschwand aber die „alveoläre" Structur, weil allmählich zunächst die dünnen Wandungen jener präformirten Räume sodann aber auch die umgebenden Bindegewebsgürtel von den Geschwulstzellen durchbrochen und aufgezehrt wurden oder — wie man es auch, und vielleicht richtiger, auffassen kann — activ durch adäquate Wucherung an dem geschwulstbildenden Process Theil nahmen und mit den innerhalb präformirter Kanäle gelegenen Zellwucherungen zusammenflossen.

Wiederum etwas anders verhielten sich die Milztumoren. Waren schon makroskopisch diese Tumoren nicht gerade sehr deutlich von dem Milzgewebe differenzirt und fast besser durch das Tastgefühl als durch das Auge abzugrenzen, so war diese Schwierigkeit in noch erhöhterem Maasse mikroskopisch vorhanden. Mit einfachen Hämatoxylin- oder Carmin-(Boraxcarmin, Alauncarmin)-Färbungen gelang es nicht, die Tumorsubstanz von dem Milzgewebe deutlich zu differenziren. Selbst E. Neumann's Pikrocarminfärbung, die in der Differenzirung so vieler anderer pathologischer Producte so hervorragende Dienste leistet, gab hier keine ganz befriedigenden Resultate. Am besten bewährte sich mir, für diesen Fall, die Combination der Poljakoff'schen Pikrocarminlösung mit P. Mayer's Hämatoxylin (Hämalaun), eine Farbenmischung, deren Vorzüge für bestimmte Zwecke feinerer histologischer Differenzirung mir Herr College Prof. v. Lenhossék gerühmt hatte, welche Empfehlung ich, beiläufig bemerkt, auch noch für andere Objecte bestätigt gefunden habe, ohne jedoch im Allgemeinen, namentlich für die pathologische Histologie, der erwähnten Methode den Vorzug vor, oder auch nur Gleichstellung mit der E. Neumann'schen Methode der Pikrocarminfärbung einräumen zu können. An solchen nach Poljakoff-Meyer gefärbten mikroskopischen Präparaten traten die geschwulstigen Bezirke als mehr gelbröthlich gefärbte Heerde in dem blau gefärbten normalen Milzgewebe bei schwacher Vergrösserung deutlich hervor. Bei stärkeren Vergrösserungen erkannte man, dass die erwähnte

Farbendifferenz vorerst darauf beruhte, dass die Geschwulstzellen, so ähnlich sie im Allgemeinen den „Milzzellen“ (Lymphkörperchen und Pulpazellen) waren, doch meist einen stärker entwickelten Protoplasmakörper besassen. Hierdurch war das Hervortreten eines gelblichen Farbtones in den pathologischen Zellansammlungen bei schwacher Vergrösserung bedingt, weil das Protoplasma durch die angewandte Färbung gelblich tingirt wird, während die Kerne blau erscheinen. Das Hervorstechen eines röthlichen Farbtones in den Geschwulstzellenheerden war auf einen reicheren Gehalt der Knoten an bindegewebiger Grundsubstanz zurückzuführen, welche mit der genannten Färbung eine rothe Farbe annimmt. Anstatt des zarten bindegewebigen Reticulums, welches die Grundsubstanz des normalen Milzparenchyms bildet, war in den pathologischen Heerden ein gröberes und weniger regelmässig gebautes Bindegewebsgerüst vorhanden, welches sich im Centrum der Heerde sogar zu einer mehr compacten Masse, in der nur wenige und kleine Zellansiedlungen eingelagert sind, verdichtet. Von diesen letzteren Stellen abgesehen war die Zellwucherung in den Milztumoren ziemlich dicht und gleichmässig vertheilt, aber es fehlte doch nicht ganz an Partien, wo die Zellen grössere und kleinere Haufen und Nester bildeten, welche durch zellarme Bindegewebsgürtel abgegrenzt waren, sodass auch hier, wenngleich weniger ausgesprochen, als in den Lebertumoren, eine Art „alveolärer“ Anordnung sich vorfand. Gerade in diesen abgegrenzten Haufen erreichten die zelligen Elemente bisweilen grösseren Umfang und epithelioide Formen, aber immer nur theilweise, niemals sämmtlich, sondern sie waren stets untermengt mit kleineren lymphoiden Zellen, sodass auch hier ein scharfer Unterschied gegenüber dem Carcinom und alveolärem Sarkom gegeben war. Nach den Beobachtungen an den Leberpräparaten zu schliessen, war diese stellenweise „alveoläre“ Gruppirung der Geschwulstzellen in der Milz wahrscheinlich ebenfalls durch ein Wachsthum in präformirten Räumen (Pulpavenen?) zu Stande gekommen; doch liess sich hierüber nichts Näheres feststellen.

Ich will noch erwähnen, dass an den mikroskopischen Präparaten unserer Tumoren mit allen möglichen Methoden auf die etwaige Anwesenheit von Mikroorganismen gefahndet wurde; aber mit total negativem Ergebniss.

Nach Darlegung der objectiven Befunde der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung unseres Falles stehen wir vor der Beantwortung der Frage: Mit welcher Krankheit hatten wir es zu thun?

Wir haben gefunden eine ganz allgemeine Osteosklerose, eine Ossification des Markes der Röhrenknochen und eine Sklerosirung der spongiösen Substanz der Rumpf- und Schädelknochen, verbunden mit partieller Osteophytbildung, und dazu eine Eruption von offenbar ziemlich jungen Ge-

schwulstknoten von lymphomähnlichen Bau an verschiedenen Organen. In Anbetracht des Umstandes, dass die Geschwulstzellen zum Theil grösser waren als Lymphkörperchen, stellenweise sogar epithelioide Formen besassen, könnten die Knoten im Sinne Virchow's wohl als „Lymphosarkome" bezeichnet werden, ohne sie damit den echten Sarkomen gleichstellen zu wollen. Was am meisten an diesem Befunde frappirte, war die Combination einer einfach hyperplastischen resp. chronisch-entzündlichen Affection des Knochensystems mit einer heteroplastischen, geschwulstförmigen Erkrankung anderer Organe. Dass diese beiderlei Affectionen zusammengehörten und nicht bloss zufällig combinirt waren, erschien höchstwahrscheinlich, aber welcher Art dieser Zusammenhang war, war nicht so leicht zu sagen. In Erwägung der hierbei in Betracht kommenden Möglichkeiten entschied ich mich bereits gleich nach vollzogener Obduction dahin, dass der Fall sehr wahrscheinlich als eine myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in diffuse Osteosklerose und Entwicklung heteroplastischer Lymphome aufzufassen sein werde. Die genaue mikroskopische Untersuchung sowie eine Durchsicht der einschlägigen Literatur hat diese aus dem makroskopischen Leichenbefunde gewonnene Auffassung nur gestützt und bestätigt, wie ich in Folgendem näher zu begründen suchen werde.

Es giebt eine wohlbekannte Krankheit, welche auf einer diffusen Erkrankung des Knochenmarkes beruht, die zu allgemeiner Osteosklerose führen kann und bei welcher nicht selten heteroplastische Lymphome an den verschiedensten Organen sich entwickeln — dass ist die von E. Neumann (1), in die Pathologie eingeführte myelogene Leukämie. Der Ausgang der leukämischen Knochenmarkerkrankung in allgemeine Osteosklerose scheint allerdings sehr selten zu sein, dass er aber vorkommt, beweist unzweifelhaft der von Heuck (2) genauer beschriebene Leukämiefall, in welchem, ebenso wie in unserem, hier zu erörterndem Falle, eine über das ganze Skelett verbreitete, bis zur Eburneation fortgeschrittene Osteosklerose bei der Obduction gefunden wurde. Heuck war freilich der Ansicht gewesen, dass die Osteosklerose nichts mit der Leukämie in seinem Fall zu thun habe, sondern ein zufälliger Befund sei, aber bereits E. Neumann (3) hat dieser Ansicht widersprochen und darauf hingewiesen, das die Osteosklerose in Heuck's Fall ein Endstadium der leukämischen Knochenmarkserkrankung sein könne. Eine der Leukämie offenbar sehr nahe verwandte, wenn nicht vielleicht identische Krankheit ist nun die von Cohnheim (8) sogenannte „Pseudoleukämie". Wenn auch in den gewöhnlichen typischen Fällen durch den Blutbefund durchgreifend unterschieden, sind Leukämie und Pseudoleukämie doch sowohl im klinischen Bilde als auch in den pathologisch-anatomischen Befunden (abgesehen vom Blutbefunde) einander so ähnlich, dass eine nahe Beziehung beider Krankheiten von jeher angenommen und auch sehr wahrscheinlich ist. Noch mehr als durch jene

Aehnlichkeiten im klinischen und pathologisch-anatomischen Verhalten wird die nosologische Verwandtschaft beider Krankheiten durch die zuerst von Virchow (5) gemachte und seitdem wiederholt bestätigte Beobachtung bezeugt, dass Pseudoleukämie in echte Leukämie (und auch umgekehrt) übergehen kann, wonach sich also in gewissen Fällen die „Pseudoleukämie" als „aleukämisches Vorstadium" Troje (6) der Leukämie erweist. Wie es nun Fälle von Leukämie giebt, in denen die gewöhnlich stark hervortretenden hyperplastischen Schwellungen der Lymphdrüsen fehlen und nur die typische leukämische Knochenmarkerkrankung (mit oder auch ohne Milztumor) vorhanden ist, so kommen auch analoge Fälle von Pseudoleukämie vor, die wir demgemäss als „myelogene* Pseudoleukämie" bezeichnen dürfen.

Die Zahl der einwandsfreien Fälle dieser Art ist allerdings keine grosse und ich will die Bedenken nicht verkennen, die Litten (7), Askanazy (8) u. A. gegen einige der von den Autoren in diesem Sinne gedeuteten Beobachtungen erhoben haben. Nichtsdestoweniger glaube ich doch, dass es eine „myelogene Pseudoleukämie" giebt. In einigen der hierher zu rechnenden Fällen lagen thatsächlich dieselben und nur dieselben Veränderungen im Knochenmarke vor, wie sie von E. Neumann als „lymphoide" und „pyoide" Form der leukämischen Knochenmarkerkrankung festgestellt und eingehend geschildert sind. Da trotzdem keine Leukämie in diesen Fällen bestand, wohl aber eine schwere Anämie und da ausser der Knochenmarkerkrankung kein anderer krankhafter Process im Körper vorhanden war, auf welchen das schwere, zum Tode führende Blutleiden hätte bezogen werden können, so erscheint mir für solche Krankheitsfälle die Auffassung: „myelogene Pseudoleukämie" berechtigt und durch keine bessere zu ersetzen. Diese Fälle etwa als „primäre" (essentielle) Anämien mit secundärer (compensatorischer) Hyperplasie des Knochenmarks zu deuten, geht, abgesehen davon, dass das makro- und mikroskopische Verhalten des Blutes in den betreffenden Fällen der genannten Annahme nicht entsprach, vor allem desshalb nicht an, weil die Knochenmarkveränderung, wie man sie in Folge von Anämien jeden Ursprungs, besonders ausgesprochen aber als Folgezustand der „essentiellen progressiven Anämie" vorfindet, ganz anderer Art ist, als diejenige, welche in den Fällen von myelogener Pseudoleukämie angetroffen wird. Während bei der „essentiellen progressiven Anämie" eine echte functionelle Hyperplasie des Knochenmarks sich einstellt, die ihren histologischen Ausdruck in einer gewaltigen Steigerung der Neu-

*) Wenn die Annahme von der nahen nosologischen Verwandschaft zwischen Leukämie und Pseudoleukämie richtig ist, dann sind wahrscheinlich alle Fälle von Pseudoleukämie, ebenso wie alle Fälle von echter Leukämie, „myelogen" d. h. vom Knochenmark ausgegangen; wir beschränken vorläufig diese Bezeichnung auf die Fälle von pseudoleukämischer Knochenmarkerkrankung ohne oder ohne wesentliche Lymphdrüsen- (und Milz-)erkrankung.

bildung rother Blutkörperchen, in einer excessiven Vermehrung also der kernhaltigen Formen derselben findet, ohne dass die farblosen Elemente dabei über Gebühr vermehrt wären, ist in den richtigen Fällen von myelogener Pseudoleukämie ebensowenig wie bei der myelogenen Leukämie eine gesteigerte Neubildung rother Blutkörperchen zu bemerken, sondern ausschliesslich eine excessive Vermehrung der farblosen Zellen des rothen Knochenmarkes, entweder der kleineren farblosen Zellen, der Lymphocyten („lymphoide Hyperplasie") oder der grösseren farblosen Zellen, der „Myelocyten" („pyoide Hyperplasie"). Zu diesen reinen und uncomplicirten Fällen von myelogener Pseudoleukämie möchte ich ausser den als solche beschriebenen älteren Fällen von Wood (9) und von Pepper (10), in welchen allerdings die mikroskopischen Angaben über das pathologisch veränderte Knochenmark einiges zu wünschen übrig lassen, namentlich den neueren Fall von Runeberg (11) rechnen. Dieser klinisch und pathologisch-anatomisch genau untersuchte, von dem in der vorliegenden Frage wohlunterrichteten Autor als „medulläre Pseudoleukämie" gedeutete Fall rechtfertigt, meines Erachtens, diese Auffassung vollständig und lässt eine andere nicht wohl zu. Als Uebergangsformen von myelogener Pseudoleukämie in myelogene Leukämie dürften die bekannten Fälle von Litten (12) und von Waldstein (13) anzusprechen sein, die klinisch als schwere Anämien ohne Leukämie verliefen, bis sich erst wenige Tage vor dem Tode die charakteristische leukämische Blutbeschaffenheit einstellte.

Weniger eindeutig erscheinen diejenigen Fälle, in welchen ausser der diffusen lymphoiden oder pyoiden Hyperplasie auch noch mehr oder weniger scharf umschriebene, geschwulstartige Anhäufungen von lymphoiden Gewebe im Knochenmark zur Entwicklung gekommen waren, welche in einzelnen Fällen den Knochen durchbrochen und zu klinisch diagnosticirbaren Geschwülsten geführt hatten. Es gehören hierher die Fälle von Buch (14), v. Rustizky (15), P. Grawitz (16), Marchand (17), Kahler (18), Zahn (19) und Wieland (20). Unter den eben genannten Autoren ist Zahn der einzige, der seinen eigenen sowie die analogen, ihm bekannt gewordenen Fälle aus der der Literatur als „myelogene Pseudoleukämie" interpretirt hat, während die anderen Autoren diese Auffassung nicht ausgesprochen oder verworfen und den Process als „multiples Myelom" (v. Rustizky, Kahler) oder als „primär multiple Sarkome des Knochenmarks" (Buch, Grawitz, Wieland) oder als besondere Form der „Osteomalacie" (Marchand) bezeichnet haben. Ich möchte mich, wenn auch nicht für alle, so doch für die meisten dieser Fälle der Deutung Zahn's anschliessen. Jedenfalls lehren diese Beobachtungen, dass durch Erkrankungen des Knochenmarks, welche anatomisch-histologisch den leukämischen Knochenmarksaffectionen zum grossen Theil doch wenigstens sehr nahestehen, schwere Bluterkrankungen, die nicht Leukämie sind, herbeigeführt werden können.

Von besonderem Interesse für die Beurtheilung unseres eigenen Falles ist nun aber der Umstand, dass unter den m. E. hierhergehörigen Fällen eine kleine Gruppe existirt, in denen, ebenso wie in Heuck's Fall von medullärer Leukämie, eine Verbindung der Knochenmarkwucherungen mit allgemeiner Osteosklerose beobachtet wurde. Partielle Ossificationen der medullären Wucherungen finden wir schon in dem citirten Fall von Zahn und in dem zweiten Fall von Grawitz vertreten; ganz allgemein und grossartig sehen wir sie entwickelt in den Fällen von Nothnagel (19) und von Hammer (20). Da diese beiden Fälle, namentlich der letzterwähnte, mit dem meinigen grosse Aehnlichkeit besitzen und ich die Auffassung meines Falles als „myelogene Pseudoleukämie" besonders mit auf die Analogie mit diesen Fällen stütze, obwohl ihnen von den Autoren selbst eine andere Deutung gegeben worden ist, so muss ich auf dieselben hier etwas näher eingehen.

Ich möchte Nothnagel's Fall voranstellen.

Ein früher gesunder, erblich nicht belasteter 24jähriger Mann erkrankte $1^1/_2$ Jahr vor seinem Tode an anfänglich selten und localisirt, später immer häufiger und verbreiteter auftretenden Schmerzen in sämmtlichen Knochen des Skeletts und mit Fieber, welches einige Wochen vor dem Tode einen ausgesprochenen intermittirenden Typus zeigt. Die Blutuntersuchung ergab keine Leukämie, aber „starke Poikilocytose, grosse Unterschiede in den Durchmessern der Erythrocyten, einzelne kernhaltige rothe Blutkörperchen, leichte Leukocytose".

Der Hämoglobingehalt sank allmählich auf 26 p. Ct. Die Untersuchung auf „Malariaparasiten" ergab stets ein negatives Resultat, Bacterien konnten in dem Blute weder mikroskopisch noch culturell nachgewiesen werden. Im Verlaufe der Krankheit stellen sich geschwulstähnliche Auftreibungen an verschiedenen Knochen, besonders dem Sternum, sowie den Extremitätenknochen, ein, die Milz vergrössert sich, die Lymphdrüsen schwellen an, der Kranke magert enorm ab und stirbt unter zunehmender Schwäche und andauernden dyspnoischen Beschwerden. — Aus dem von Professor Kundrat verfassten Bericht über die Ergebnisse der Section und der genauen makro- und mikroskopischen Untersuchung heben wir hier folgendes hervor:

Es fand sich eine Erkrankung sämmtlicher Knochen des Skeletts. Dieselbe besteht in, an den verschiedenen Skelettheilen verschieden stark entwickelten, bald mehr gleichmässigen, bald unregelmässig höckrigen Verdickungen und Auftreibungen der Knochen, welche durch ossificirende Gewebswucherungen im Innern und an der Aussenfläche derselben bedingt sind. Die Wucherungen an der Aussenfläche stellen sich bei genauerer Betrachtung dar als Auflagerung einer grauweisslichen, ziemlich succulenten, sulzigen Aftermasse, welche, von Osteophytschichten infiltrirt, das

Periost wie auseinanderwirft und ohne scharfe Grenze in das nächstumgebende Gewebe übergreift.

Im Innern der Knochen zeigt sich an Stelle des normalen rothen oder gelben Knochenmarks allenthalben, sowohl in den Rumpf- als Extremitätenknochen, ein grauweissliches bis rein weisses Gewebe, welches in den Diaphysen der Röhrenknochen von fein poröser Knochenmasse durchsetzt ist, in den Epiphysen und in den Rumpfknochen innerhalb der stark verdichteten, feinporig gewordenen spongiösen Substanz liegt. — Secundäre Tumoren waren nicht vorhanden.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, „dass das den Knochen infiltrirende und umwuchernde Gewebe aus Rundzellen besteht, welches im Mark dichter, um die Knochen, besonders an dem Tumor am Manubrium lockerer und succulenter erschien, reich durchsetzt von Charcot'schen Krystallen"; die Rundzellen besitzen grösstentheils den Charakter lymphoider Zellen, daneben finden sich vereinzelt grosse Rundzellen und epithelioide Zellen. Die Zellen sind in einer gefässhaltigen, zarten, bindegewebigen Grundsubstanz eingelagert, welche z. Th., namentlich in den, in die Nachbargewebe übergreifenden Partien, eine ausgesprochen reticuläre Beschaffenheit zeigt.

Die neu gebildete Knochensubstanz, sowohl die an der Oberfläche, als auch die in den Markräumen gebildete, „besteht aus lamellirtem Faserknochen, wie ein normaler, nur sind in den periostalen Auflagerungen die neugebildeten Knochenbälkchen fast durchweg senkrecht auf die Oberfläche gestellt, langmaschig und umfassen weite Markräume, die mit demselben lymphoiden Gewebe gefüllt sind, wie der normale Knochen".

Kundrat und Nothnagel interpretiren den vorliegenden Fall, als „Lymphadenia ossium". Da die pathologisch-anatomischen Producte der Pseudoleukämie in hyper- und heteroplastischen Wucherungen von lymphatischen eder „lymphadenoiden" Gewebe bestehen, so steht diese rein pathologisch-anatomische Bezeichnung: „Lymphadenia ossium" nicht im Widerspruch mit unserer nosologischen Auffassung: „Myelogene Pseudoleukämie", obwohl Kundrat und Nothnagel wohl kaum diese Auffassung mit ihrem Fall verbunden haben mögen, da sie ihn als eine „eigenthümliche" perniciöse Knochenerkrankung betrachten. Unserer Auffassung kommt hier noch der Umstand zu Gute, dass von Kundrat in den lymphatischen Wucherungen reichliche Charcot-Neumann'sche Krystalle gefunden wurden, Gebilde, die, nach unserem bisherigen Wissen, nur in leukämischen oder pseudoleukämischen Neoplasien vorkommen, sonst in keinem anderen Entzündungs- oder Geschwulstproducte. Die weitgediehene Ossification sowohl in den medullären als auch in den periostalen lymphatischen Wucherungen nähert Nothnagel's Fall sehr meinem Fall, in welchem allerdings die Neubildung von Knochengewebe gegenüber der Neubildung von lymphoiden (medullärem) Gewebe ganz in den Vordergrund tritt.

Eine noch grössere Aehnlichkeit, als Nothnagel's Fall, zeigt Hammer's Fall mit dem meinigen. Der Thatbestand in demselben war folgender:

Ein 41jähriger Mann, früher, bis auf eine fünf Jahre vor seiner letzten schweren Erkrankung überstandene Herzbeutelentzündung gesund, verfällt in einen Krankheitszustand, dessen hauptsächliche Symptome ein chronisch recurrirendes Fieber und anfangs mehr periodisch, später anhaltend auftretende Schmerzen in den Knochen nahezu des gesammten Skeletts bilden. Indem sich zu diesen Symptomen noch Schwellungen der äusseren Lymphdrüsen, sowie gegen Ende des Leidens eine Lähmung des rechten Musculus externus hinzugesellen und ein schon bald nach Beginn der Erkrankung constatirtes rechtsseitiges pleuritisches Exsudat zuletzt sehr stark zunimmt, tritt nach etwa 1jähriger Krankheitsdauer der Tod unter den Zeichen der Herzschwäche ein. Bei der von Prof. Dr. Ernst (Heidelberg) vorgenommenen Section findet sich Folgendes: „Knochen des Schädels gleichmässig verdickt und sklerotisch. Entsprechend dem linken Schädellappen ist zwischen Schädeldach und Dura mater, beiden, aber mehr dem ersteren anhaftend, eine flächenartig sich verbreitende, wenig erhabene Geschwulstmasse eingelagert; sie hat etwa die Grösse eines Thalerstückes, ist von markiger Consistenz und hebt sich von der Umgebung durch eine etwas röthlichere Färbung ab. Aehnliche Auflagerungen von geringerer Ausdehnung finden sich an der Dura cerebri noch mehr; wo sie vom Knochen abgerissen sind, zeigt sich dieser usurirt. Beide mittlere Schädelgruben sind ebenfalls von solchen flachhöckrigen Tumormassen ausgefüllt. Die Dura spinalis ist ebenfalls an ihrer Aussenseite von zahlreichen derartigen Geschwülstchen besetzt, die hier eine weichere Consistenz zeigen. Besonders zahlreich sind sie und nehmen fast die ganze Peripherie der Dura ein in der Gegend der Brust- und untersten Lendenwirbel. An dieser Stelle sitzt auch im Duralsack selbt, auf der Arachnoidea, ein ähnlicher Tumor. . . . . Sämmtliche Wirbelkörper zeigen auf dem Durchschnitt eine elfenbeinharte Beschaffenheit ohne andere Veränderungen. Auf der Pleura costalis sitzen, zum Theil über den Rippen, zum Theil auch in den Intercostalräumen, in einzelnen dicht stehenden Haufen angeordnet zahlreiche feste, derbe Knötchen von Stecknadelkopf- bis Erbsengrösse" etc. Die Knochen des Schädels, der Wirbelsäule, eine Rippe, eine etwas vergrösserte retroperitoneale Lymphdrüse (welche sich zufällig an dem herausgenommenen Stück Wirbelsäule befand) ferner die flächenhaften Auflagerungen am Schädelinnern, die Tumoren der Dura cerebri und spinalis und der Pleura wurden nach der Section einer genaueren makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung unterworfen. Es zeigte sich nun „bei

makroskopischer Betrachtung der Knochendurchschnitte", dass „die poröse Substanz im Schädelknochen und Wirbelkörper vollständig fehlt", während sie „in den Rippen in mässigem Grade noch vorhanden war". Bei mikroskopischer Untersuchung wurde erkannt, dass auch in den erstgenannten Knochen „die Markräume nicht vollständig geschwunden sind; aber das normale Knochenmarkgewebe ist in den Markräumen vollständig verloren gegangen und ersetzt durch gleichartiges Rundzellengewebe mit nur spärlicher, aber deutlich nachweisbarer Intercellularsubstanz; an einzelnen Stellen ist es zu einer theils geringeren, theils stärkeren Entwicklung eines interstitiellen fibrillären, Spindelzellen führenden Gewebes gekommen". Die subduralen geschwulstartigen Auflagerungen am Schädel, sowie die übrigen Tumoren, welche sich auf der Dura cerebralis, spinalis und auf der Pleura gefunden haben, „bestehen ebenfalls aus einem gleichartigen Rundzellengewebe", die Zellen sind aber „durchschnittlich etwas grösser, und nicht so regelmässig rund als die des Knochentumors". „In der Auflagerung am Schädel hat innerhalb der Geschwulst eine „Knochenneubildung stattgefunden".

Vergleichen wir den pathologisch-anatomischen Befund dieses Hammer'schen Falles mit dem unsrigen, so springt die grosse Aehnlichkeit der pathologischen Affection der Knochen in beiden Fällen sofort in die Augen. Allerdings fehlt in der Hammer'schen Beobachtung eine Angabe über das Verhalten der Röhrenknochen; bei der ganz gleichmässigen Verbreitung des sklerosirenden Processes in allen untersuchten Schädel- und Rumpfknochen und in Berücksichtigung des Umstandes, dass die, wie in unserem, so auch in Hammer's Fall als klinisches Symptom so stark in den Vordergrund tretenden Knochenschmerzen an den Röhrenknochen nicht minder als an den Rumpf- und Schädelknochen wahrgenommen wurden, dürfte nicht zu bezweifeln sein, dass auch in Hammer's Fall die Röhrenknochen von demselben Processe der diffusen Osteosklerose ergriffen waren, wie die Rumpf- und Schädelknochen. Abweichend von dem Verhalten in unserem Fall ist nur die geschwulstähnliche Anhäufung von Rundzellengewebe zwischen Dura mater und Knochen, sowie die Anwesenheit ebensolchen pathologischen Rundzellengewebes in den mikroskopischen Markräumen der sklerosirten Knochen in Hammer's Fall, während in unserem Fall nur periostale osteophytische Wucherungen, sowie typisches rothes Knochenmark in den mikroskopischen Markräumen der sklerosirten Knochen vorhanden waren.

Uebereinstimmend ist aber wieder die Entwicklung secundärer Tumoren von lymphom- oder lymphosarkomartigem Bau, und ähnlich schliesslich der mikroskopische Blutbefund, sowie das klinische Bild der Erkrankung in beiden Fällen. Hammer diagnosticirt nun aber nicht „Pseudoleukämie" in seinem Falle, obwohl diese Diagnose klinischerseits, besonders

wegen des eigenthümlich recurrirenden Fieberverlaufes, in Erinnerung an die von Pel (23) und Ebstein (24) beschriebenen Pseudoleukämiefälle, gestellt worden war, verwirft vielmehr diese Diagnose und deutet den vorgefundenen Krankheitsprocess als „primäre sarkomatöse Ostitis“ mit Metastasen. Wenn man die Pseudoleukämie als gleichbedeutend mit „Lymphosarkomatose“ betrachtet und das Lymphosarkom als ein richtiges Sarkom auffasst, dann wäre es ja ziemlich gleichgültig, ob man von „myelogener Pseudoleukämie“ oder von „primärer Lymphosarkomatose der Knochen“ oder von „primärer sarkomatöser Ostitis“ spricht. Aber die Ansicht, die „Pseudoleukämie“ schlechtweg in einer echten bösartigen Geschwulstbildung von lymphosarkomatösem Charakter aufgehen zu lassen, ist aus verschiedenen Gründen, auf die wir später noch zu sprechen kommen, sehr zweifelhaft geworden, und Hammer selbst theilt diese Ansicht nicht, indem er ja gerade seinen Fall und eine Reihe anderer in der Literatur niedergelegter Fälle, welche er mit dem seinigen für gleichwerthig hält, von dem „noch sehr unklaren und unsicheren“ Gebiet der „Pseudoleukämie“ trennen will.

Trotz der grossen Bestimmtheit, mit der Hammer für seine Diagnose eintritt, muss ich doch bezweifeln, dass dieselbe genügend begründet ist und glaube, dass ihr erhebliche Bedenken gegenüberstehen.

Hätte es sich in Hammer's Fall um unverkennbares Sarkomgewebe, um typisches Spindel- oder Riesenzellensarkom oder um Sarkom mit grossen epithelioiden oder endothelioiden Zellen gehandelt, dann wäre natürlich an H.'s Diagnose nicht zu rütteln gewesen; aber sowohl in den mikroskopischen Markräumen der condensirten Knochen, als auch in den secundären Tumoren findet sich in der Hauptsache nichts anderes, als ein kleinzelliges Rundzellengewebe, wie es zwar als Product unzweifelhafter Sarkome vorkommen kann, aber in ganz derselben Form auch den hyperplastischen Wucherungen lymphoider Organe, ferner gewissen infectiösen Granulomen (Leukocytomen), sowie auch den „pseudoleukämischen“ Producten zu Grunde liegt. Dass stellenweise eine „theils geringere, theils stärkere Entwicklung eines Spindelzellen führenden Gewebes“ stattgefunden und dass in den secundären Tumoren ausser den lymphoiden Elementen auch noch etwas grössere Rundzellen, ja sogar etliche epithelioide Zellen vorhanden waren, Momente, auf welche H. zur Stütze seiner Auffassung grosses Gewicht legt, kann nichts zu Gunsten einer Sarkomatose gegenüber der Pseudoleukämie, als einer besonderen, nicht den echten Geschwülsten zuzurechnenden Affection, beweisen, da in typischen pseudoleukämischen Tumoren ganz dieselben histologischen Erscheinungen zu beobachten sind. Die Diagnose: Myelogenes Sarkom resp. sarkomatöse Ostitis“ ist also aus den histologischen Daten des Hammer'schen Falles nicht sicher zu begründen und die Diagnose: „Myelogene Pseudoleukämie“ da-

nach nicht zu widerlegen. Gegen die Diagnose eines myelogenen Sarkoms aber scheinen mir sehr gewichtige Gründe zu sprechen.

Ich will sie in folgendem anführen:

1. Die Verbreitung der Affection über sämmtliche Knochen und ihre ganz diffuses Auftreten daselbst sind nicht wohl mit der Annahme eines primären myelogenen Sarkom's zu vereinigen. Nach allem, was wir über diese Geschwulstform wissen, tritt dieselbe fast stets localisirt, an nur einem Knochen, und als umschriebene Geschwulst auf. Wenn H., um seine Deutung zu stützen, die Fälle von sog. „multiplem Myelom" (s. o.) als gleichwerthige Erkrankungen heranzieht, so ist zu bemerken, dass die „sarkomatöse" Natur dieser multiplen Myelome durchaus nicht sicher erwiesen ist und dass die Möglichkeit besteht, dieselben gleichfalls als Producte myelogener Pseudoleukämie aufzufassen. Immerhin ist doch bei diesen „multiplen Myelomen" wenigstens ein Merkzeichen echter Geschwülste, nämlich die umschriebene Gestalt, die Knotenform gewahrt, während Hammer's „sarkomatöse Ostitis" durchaus diffus und zwar so gleichmässig ausgebildet war, dass H.'s Annahme, die diffuse Ausbreitung der Affection in seinem Falle könne „als aus einer hochgradigen multiplen Geschwulstbildung durch Verschmelznng der einzelnen Herde hervorgegangen" angesehen werden, sehr unwahrscheinlich erscheint.

2. Der Mangel jeglicher Knochenzerstörung und das Vorhandensein einer bis zur Eburneation der Knochen fortgeschrittenen Knochenneubildung sprechen mit grosser Bestimmtheit gegen die Annahme eines primären myelogenen Sarkoms. In jedem Falle von unzweifelhaftem myelogenen Sarkom treten die Erscheinungen der Knochenzerstörung, des Knochenschwundes unter dem Einfluss der Geschwulstbildung offen zu Tage; die alte Knochenrinde schwindet bald und das Gewächs tritt aus dem Knochen hervor, an der Oberfläche allerdings nicht selten von einer neugebildeten Knochenschale umgeben. Auch im Innern der Geschwulst kann neben Zerstörung des alten Knochens Neubildung von solchem vorkommen, bisweilen in ausgiebiger Weise (echtes Osteo-Sarkom); aber selbst in den ausgesprochensten Fällen von ossificirendem Sarkom überwiegt die Neubildung von Sarkomgewebe diejenige von Knochengewebe, niemals findet, soviel wir wissen, der umgekehrte Fall statt. Hammer kann sich hier, zum Beweise des Gegentheils, auf keine Erfahrung aus der Geschichte des Knochensarkoms stützen, nicht einmal auf jene „primär multiplen Myelome", bei denen ja die Neigung zur Knochenzerstörung diejenige zur Knochenneubildung bei weitem übertrifft.

Da H. in der Geschichte des Knochensarkom's keine sicheren Stützen für seine Deutung finden kann, wendet er sich an ein anderes Gebiet und glaubt in den bekannten Beobachtungen von Recklinghausen's über osteoplastische Carcinose eine entscheidende Bestätigung seiner Deutung

gefunden zu haben. Sowohl die diffuse, „infiltrirte Form“ dieser Krebse, welche nach von Recklinghausen für dieselben die Bezeichnung „carcinomatöse Ostitis“ rechtfertigt, als auch die Eigenthümlichkeit, dass „bei ihnen ein ungewöhnlich starker Anbau von neuem Knochengewebe neben der Production der specifischen Krebsstructuren stattfindet, ja, dass er den Abbau überwiegt und somit der zerstörende Charakter des Krebses sehr in den Hintergrund tritt“ (von Recklinghausen), gaben Hammer Anlass zu Vergleichen mit der von ihm studirten Knochenerkrankung und bestärken ihn in seiner Auffassung der letzteren als „sarkomatöser Ostitis“. Gegen diese Analogisirung ist aber erstens einzuwenden, dass es sich bei den „osteoplastischen Krebsen“ von Recklinghausen's um metastatische Tumoren handelt, welche sich bezüglich Localisation, Ausbreitung etc. so verschieden von primären Geschwülsten verhalten, dass ein Schluss von den einen auf die anderen nicht wohl zulässig ist. Zweitens aber ist einzuwenden, dass Hammer bei dem Versuche, seine Knochenaffection mit von Recklinghausen's osteoplastischen Carcinomen in Parallele zu bringen, nur einzelne Züge, aber nicht das Gesammtbild der letztgenannten Affection berücksichtigt. Zieht man das Gesammtbild der Erkrankung in Betracht, so ergeben sich durchgreifende Unterschiede in dem Verhalten zum Knochen und in den Verhältnissen des Knochenan- und -abbaues zwischen diesen Knochenkrebsen und der sog. „sarkomatösen Ostitis“ Hammer's. Wenn auch die metastatischen Krebsinfiltrationen an manchen Knochen keine Gestaltveränderungen derselben bewirkten, so traten doch an anderen Knochen in jedem der beschriebenen Fälle Deformirungen offenkundig zu Tage, indem die krebsigen Wucherungen die alte Knochenrinde durchbrachen und als mehr oder minder umfängliche Knoten an der Oberfläche der Knochen hervortraten. Ferner wurden von diesen metastatischen Krebswucherungen niemals sämmtliche Knochen des Skeletts betroffen gefunden und nur sehr selten war selbst der einzelne Knochen in toto davon ergriffen, sondern fast immer zeigten sich an dem vom Krebs invadirten Einzelknochen intacte Stellen. Alledem gegenüber zeigt die Knochenerkrankung in Hammer's Falle nichts von Knochendeformität und -zerstörung, sondern nur Knochenanbau, typische Osteosklerose, die sich über alle untersuchten Knochen des Skeletts ausbreitet und keine Stelle eines einzelnen Knochens freilässt. Hiernach scheinen mir die Unterschiede zwischen den „osteoplastischen Knochenkrebsen“ und der Knochenerkrankung in Hammer's Falle doch weit grösser zu sein als die Uebereinstimmungen und ich glaube daher nicht, dass der Hinblick auf jene Krebse der Auffassung des Hammer'schen Falles als „sarkomatöser Ostitis“ zur Stütze dienen kann.

3. Das secundäre Auftreten von einfach hyperplastischen Lymphdrüsenschwellungen in Hammer's Fall lässt sich mit der Auffassung des-

selben als „sarkomatöser Ostitis mit sarkomatösen Metastasen“ nicht wohl vereinigen, während die genannte Erscheinung sehr gut zu der Auffassung des Falls als „myelogener Pseudoleukämie“ passen würde.

Nach alledem erscheint mir die Deutung dieses Falles als „sarkomatöser Ostitis“ nicht wohl aufrechtzuerhalten und die Deutung als „myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in Osteosklerose“ bei weitem der Interpretation Hammer's vorzuziehen zu sein und sie ist für diesen Fall noch näher gelegt als für den, ihm sonst so ähnlichen, meinigen, weil in Hammer's Fall hyperplastisches lymphoides Gewebe in den verengten Poren der sklerosirten Spongiosa vorhanden war, während in meinem Falle das in den mikroskopischen Markräumen enthaltene Gewebe die Kriterien des normalen rothen, des einfach lymphoiden, Knochenmarkes darbot.

Allerdings dürfte es ja nicht leicht sein, feste histologische Grenzen zwischen dem normalen rothen (lymphoiden) Knochenmark einerseits und der lymphoiden Hyperplasie desselben andererseits zu ziehen, denn der Reichthum an lymphoiden Zellen ist ja auch im normalen rothen Knochenmark, speciell im jugendlichen und pathologisch neugebildeten, ein sehr grosser. Trotzdem kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass man ausgesprochene Grade der lymphoiden Hyperplasie des rothen Knochenmarks mikroskopisch als solche diagnosticiren d. h. von dem nicht lymphoid hyperplastischen rothen Knochenmark unterscheiden kann; wie sollte es sonst z. B. möglich sein, die „lymphoide Form der leukämischen Knochenmarkerkrankung“ von dem gewöhnlichen rothen (lymphoiden) Knochenmark zu unterscheiden? Und Hammer hebt so bestimmt hervor, dass in seinem Fall „die noch vorhandenen Markräume an Stelle normalen Knochenmarks angefüllt sind mit einem Gewebe, welches ausschliesslich aus kleinen Rundzellen besteht“, dass wohl nicht an der lymphoiden Hyperplasie des Knochenmarks in Hammer's Fall gezweifelt werden kann. Weniger sicher kann ich in meinem Fall das Bestehen einer lymphoiden Hyperplasie ausschliessen. Da ich Gelegenheit hatte, die Präparate von dem Knochenmark eines kürzlich secirten Falles von myelogener lymphoider Leukämie* mit den Präparaten meines Falles von Osteosklerose zu vergleichen, so glaube ich aber doch ziemlich bestimmt sagen zu können, dass ein solcher Reichthum an lymphoiden Zellen, ein solches Zurücktreten aller sonstigen Elemente des rothen Knochenmarkes gegenüber diesen Lymphocyten wie in jenem Falle von Leukämie, in dem, die mikroskopischen Hohlräume der sklerosirten Knochen meines Falles ausfüllenden Gewebe nicht vorhanden war, wenn man von jenen kleinen weichen Stellen in der knöchernen Ausfüllungsmasse der Markhöhle des Oberschenkels absieht, deren mikroskopisches Verhalten (cf. oben p. 10/11), abgesehen von den Kennzeichen der darin sich vollziehen-

*) Cf. die voranstehende Publication von Dr. Walz.

den Knochenneubildung, eine auffallende Aehnlichkeit mit dem Gewebe der heteroplastischen Lymphome darbot.

Ich möchte daher für meinen Fall annehmen, dass der pseudoleukämische Process des Knochenmarkes, vielleicht von minimalen Resten abgesehen, vollständig abgelaufen und in den Zustand einer definitiven Osteosklerose übergegangen war. Es läge hiernach in unserem Falle, wie grösstentheils auch in dem Hammer'schen, eine Art Vernarbungsprocess der myelogenen pseudoleukämischen Wucherungen vor.

Aber ist es denn gestattet, einen solchen Ausgang für die pseudoleukämischen Processe anzunehmen? Gehören diese nicht zu den „progressiven, malignen", wie echte Geschwülste unaufhaltsam fortschreitenden und sich niemals zurückbildenden Gewebswucherungen? Ich glaube nicht, dass letztere Frage unbedingt zu bejahen ist. Die „Pseudoleukämie" gehört höchstwahrscheinlich, wie zuerst Cohnheim (25) angedeutet, wenn vielleicht auch nicht in allen Fällen, die so genannt werden, so doch in sehr vielen Fällen jenem ätiologisch noch in Dunkel gehüllten Grenzgebiet zwischen den echten Geschwülsten und jenen chronischen Infectionskrankheiten an, welche, wie Syphilis, Tuberkulose, Lepra etc., gleichfalls geschwulstähnliche Producte, die infectiösen Granulome oder Leukocytome, hervorbringen, die sich aber durch ihre anatomische Geschichte und Verlauf sehr wesentlich von den echten Geschwülsten unterscheiden. Eines der wichtigsten Unterscheidungsmerkmale besteht in der Rückbildungsfähigkeit der infectiösen Granulome, eine Eigenschaft, die wie es scheint, den echten Geschwülsten vollständig abgeht. Wie in mancher anderen Beziehung, so bietet auch in diesem Punkte die Pseudoleukämie Analogien mit den infectiösen Granulomen dar, indem auch ihre Producte bisweilen eine Rückbildung unter dem Einflusse gewisser Medicamente oder auch ohne solche erfahren können. Es muss also auch eine Rückbildung der myelogenen pseudoleukämischen Wucherungen als möglich gedacht werden. Freilich wäre dieses Rückgängigwerden in unserem Falle nicht einer Heilung gleichzusetzen, denn der Process hat ja mit einer nahezu vollständigen Verödung des Organs geendet, von welchem er ausgegangen. Es würde sich hier um ein ähnliches Endresultat handeln, wie bei der sog. Carnification der croupösen Pneumonie, wo zwar das specifische Exsudat aus den Alveolen schwindet, dafür aber ein fester Bindegewebspfropf sich einstellt, welcher die dauernde Verödung der Alveolen besiegelt, oder um ein Beispiel aus der Knochenpathologie zu wählen, wie bei den diffusen syphilitischen Periost- und Knochenmarkerkrankungen, welche die bekannten irreparablen Hyperostosen und Osteosklerosen hinterlassen.

Nach alledem glaube ich gezeigt zu haben, dass unsere Annahme, die vorgefundene allgemeine Osteosklerose habe sich auf der Basis einer medullaren Pseudoleukämie entwickelt und die vorgefundenen hetero-

plastischen Lymphome seien als Metastasen der medullären Pseudoleukämie zu erachten, einige Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen darf. Immerhin bleibt sie eine Hypothese und es wird daher die Frage zu beantworten sein, ob denn nicht noch eine andere und vielleicht wahrscheinlichere Deutung des vorliegenden Krankheitsfalles möglich sei, als die von mir ihm gegebene? Meiner Ansicht nach giebt es eine andere und bessere Deutung nicht. Aber versuchen wir es einmal, eine solche ausfindig zu machen!

Dass die Knochenmarkerkrankung und nicht etwa die kleinen Geschwülstchen der Dura mater, Leber und Milz oder vollends die ganz unbedeutende Affection der linken venösen Herzklappe die Ursache des schweren Allgemeinleidens und des tödtlichen Ausganges der Krankheit bildete, kann ja nicht dem geringsten Zweifel unterliegen. Jeder Versuch, die vorliegende Erkrankung aufzuklären, ihr einen Platz im nosologischen System anzuweisen, wird also davon ausgehen müssen, die Natur und Bedeutung der vorliegenden Knochenerkrankung festzustellen. Dass wir es anatomisch mit einer allgemeinen Osteosklerose, mit einer über das ganze Skelett gleichmässig verbreiteten ossificirenden Knochenmarkerkrankung ganz nach Art der ossificirenden Osteomyelitis, die stellenweise mit ossificirender Periostitis combinirt war, zu thun hatten, das ist durch unsere genauen makro- und mikroskopischen Unsersuchungen erwiesen. Wenn man sich nun vergegenwärtigt, unter welchen Verhältnissen eine Osteosklerose bekanntermaassen vorkommt und durch welche Ursachen sie hervorgerufen wird, so sehen wir, dass diese Affection meist nur als rein localer und secundärer Process auftritt. So begegnen wir ihr theils im Anschluss an Traumen: an Fracturstellen, Amputationsstümpfen etc., theils als sog. „restituirender" oder als „reactiver" Osteosklerose im Gefolge pathologischen Knochenschwundes, also nach rareficirender Ostitis, Caries, Knochenabscess, oder in der Umgebung von Sequestern, Knochengeschwülsten, alten Entzündungsheerden oder auch als Begleiterscheinung von im Knochenmark sich entwickelnden Geschwulstheerden, so z. B. in von Recklinghausen's „osteoplastischen Carcinomen", (wo das neugebildete Knochengewebe gewissermaassen das Stroma für die Krebszellennester bildet), und schliesslich als fortgesetztem chronischen Entzündungsprocess bei langwierigen chronischen Entzündungen der bedeckenden Weichtheile, so bei Elephantiasis oder bei chronischen Unterschenkelgeschwüren. Als primärer Process tritt die ossificirende Osteomyelitis nur sehr selten auf, wohl nur erstens bei Syphilis als syphilitische sklerosirende Hyperostose und zweitens als sog. „Leontiasis ossea", aber auch in diesen Fällen nur als localisirte, auf einzelne Knochen oder Knochencomplexe beschränkter Process. Eine über das ganze Skelett ausgebreitete Osteosklerose ist, meines Wissens, als primärer und selbstständiger Process noch niemals

beobachtet worden und wir sind daher auch für unseren Fall darauf angewiesen, eine Primärerkrankung des Knochenmarks ausfindig zu machen, nach welcher sich die Osteosklerose als Secundäraffect hätte entwickeln können. Da die Osteosklerose nicht nur ganz allgemein sondern auch ganz gleichmässig ausgebildet ist, so musste auch der ihr vorangehende krankhafte Process ein ganz allgemeiner und diffuser sein und fragt man sich nun, was kommen denn für Processe vor, die gleichmässig über das Knochenmark des gesammten Knochensystems verbreitet auftreten und die den Ausgang in allgemeine Osteosklerose erfahrungsgemäss nehmen können, so wüsste ich keine anderen zu nennen als die leukämischen und pseudoleukämischen Erkrankungen des Knochenmarks. Da nun in unserem Fall Leukämie auszuschliessen ist, so kommen wir also auch „per exclusionem" zu der Diagnose der pseudoleukämischen Knochenmarkerkrankung. Mit dieser Diagnose stimmt nun das Vorhandensein der heteroplastischen Lymphom- resp. Lymphosarkombildungen sehr gut überein, die danach als secundäre Localisationen der primär im Knochenmark zum Ausbruch gekommenen Pseudoleukämie erscheinen, während es sehr schwierig sein dürfte, ihnen eine andere Deutung zu geben. Denn ein primärer „Tumor", etwa ein primäres Carcinom oder Sarkom, auf welchen diese Geschwülstchen als „Metastasen" hätten bezogen werden können, war nicht vorhanden; primär multiple heteroplastische Lymphosarkome kommen wohl kaum vor, aber wenn auch, wenn wir sie in unserem Falle als primär multiple Neoplasmen hätten deuten wollen, dann wäre es schon allein aus dem Grunde, dass sie offenbar viel jüngeren Datums waren, als die Knochenmarkerkrankung, unmöglich gewesen, sie mit letzterer in Zusammenhang zu bringen. Letztere hätte dann als eine räthselhafte, ihrer Natur nach unbekannte primäre Osteosklerose betrachtet werden müssen. Wir haben also, meines Erachten, nur die Wahl zwischen dem Bekenntniss eines: „Ignoramus" und der von mir gegebenen Auffassung. Ich zweifle nicht, dass letztere in zukünftigen Beobachtungen weitere Stützen finden wird.

Wie man aber auch den vorliegenden merkwürdigen Fall deuten wolle, jedenfalls liefert derselbe einen glänzenden Beweis für die von E. Neumann erkannte und festgestellte Bedeutung des rothen Knochenmarkes als blutbildendes Organ und zwar als ausschliessliche Bildungsstätte der rothen Blutzellen im erwachsenen menschlichen (und Wirbelthier-) Organismus. Unser Kranker geht an einer schweren Störung seines Blutes, die wesentlich in einer progressiven Abnahme der Zahl und Grösse der rothen Blutkörperchen besteht, zu Grunde und man findet bei der Obduction eine fast vollständige Verödung desjenigen Organes, in welchem sich nach E. Neumann die rothen Blutkörperchen während des extrauterinen Lebens allein bilden. Die Lymphdrüsen sind sämmtlich vollständig normal, die Milz zeigt nur einige kleine offenbar erst in letzter Zeit entstandene Ge-

schwulstknötchen und ausserdem eine geringe Vergrösserung, die keineswegs erheblicher ist, als es dem localen Reiz der Geschwulsteruptionen auf ihr Parenchym entspricht. Kernhaltige rothe Blutkörperchen konnten trotz eingehender Untersuchung weder in der Milz noch in den Lymphdrüsen nachgewiesen werden. Dies beweist, dass diese beiden Organe, die Lymphdrüsen und die Milz, welche bis auf den heutigen Tag, trotz E. Neumann's gewichtigem Einspruch, als Brutstätten rother Blutkörperchen von verschiedenen Autoren angesprochen werden, die ihnen zugedachte Fähigkeit nicht einmal unter solchen Verhältnissen zu bethätigen geneigt und geeignet sind, in welchen durch eine nahezu vollständige Brachlegung der blutbildenden Function des rothen Knochenmarks eine eventuelle compensatorische Hilfsleistung ihrerseits geradezu herausgefordert wurde. Einzig und allein dem rothen Knochenmarke hatte es unser Kranker zu danken, dass selbst unter den erschwerenden Verhältnissen einer allgemeinen Osteosklerose die Blutbildung auf relativ lange Zeit wenigstens einigermassen in Gang erhalten wurde. Wenngleich in seinen physiologischen Territorien, den Rumpfknochen, durch den sklerosirenden Process auf's äusserste reducirt, hatte das rothe Knochenmark doch einen Zuwachs erhalten an Stellen, wo es sonst im erwachsenen gesunden Menschen nicht vorkommt, nämlich in den Extremitätenknochen. So dicht die in den Markhöhlen der letzteren enthaltene neugebildete Knochenmasse dem blossen Auge erschien, so waren doch darin, wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, überall zahlreiche kleine Räume vorhanden, welche mit einem dem jugendlichen rothen Knochenmark pathologisch vollkommen entsprechenden Gewebe ausgefüllt waren. Leider war es ja an den Schnittpräparaten des entkalkten Knochens* nicht mehr möglich, mit Bestimmtheit kernhaltige rothe Blutkörperchen nachzuweisen, aber bei der sonstigen völligen Uebereinstimmung des in den Poren des neugebildeten myelogenen Knochens enthaltenen Gewebes mit jugendlichem rothen Knochenmarke darf wohl angenommen werden, dass dem in Rede stehenden Gewebe auch diese Elemente, welche zu den integrirenden Bestandtheilen des rothen Knochenmarkes, auch des pathologisch neugebildeten, gehören, nicht fehlten.

Ueber die Aetiologie der vorliegenden Erkrankung hat unsere Untersuchung keinen Aufschluss gegeben. So sehr sich die Vermuthung aufdrängt, dass der „Pseudoleukämie", wenigstens einem grossen Theil der Fälle, ein parasitäres Agens zu Grunde liegen möge, ist es doch bisher, trotz verschiedener hierauf gerichteter Bemühungen, nicht geglückt, einwandsfreie Resultate für eine derartige Annahme zu gewinnen. Auch in meinem Fall war die Untersuchung auf pathogene Mikroorganismen voll-

*) Ein Auspressen von frischem Gewebssaft aus den sklerosirten Knochen gelang trotz vielfacher Bemühung nicht, wie bereits oben bei der Darlegung der mikroskopischen Untersuchungsresultate angegeben.

ständig ergebnisslos: wie oben bemerkt, konnten weder im Blute, noch in den erkrankten inneren Organen, speciell auch nicht in den Geschwulstknoten derselben, Bacterien oder sonstige Mikrobien, trotz gründlicher Untersuchung, nachgewiesen werden.

Dass eine „Malaria“ den Anstoss zu der vorliegenden Erkrankung gegeben, möchte ich nicht annehmen. Abgesehen davon, dass mir das Mitspielen einer Malariainfection nicht genügend erwiesen scheinen will und der gänzliche Mangel des charakteristischen Pigmentes in allen lymphatischen Organen gegen das Bestandenhaben einer Malaria spricht, würde ich, auch wenn eine solche Infection wirklich stattgefunden hätte, doch derselben keinen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung unserer Erkrankung zusprechen können. Denn die durch Malaria im Knochenmark hervorgerufenen pathologischen Veränderungen sind sowohl ihrem histologischen Verhalten als namentlich auch ihrer pathologischen Bedeutung nach von den leukämischen und pseudoleukämischen Processen gänzlich verschieden, und davon, dass sie jemals von sich aus zu einer allgemeinen Osteosklerose geführt hätten, ist nichts bekannt.

Literatur.

1. Neumann, Ernst: Archiv d. Heilkunde Bd. XI p. 1; Berliner klin. Wochenschr. 1878, No. 6, 7, 9 und 10.
2. Heuck, G., Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarkbefund: Virchow's Archiv Bd. LXXVIII p. 475.
3. Neumann, Ernst, Ueber leukämische Knochenaffectionen: Berliner klin. Wochenschr. 1880, No. 20 Sep.-A.
4. Cohnheim, J.: Virchow's Archiv Bd. XXXIII p. 452.
5. Virchow, R., Die krankhaften Geschwülste Bd. II p. 730.
6. Troje, G., Ueber Leukämie und Pseudoleukämie: Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 12.
7. Litten, M.: Perniciöse Anämie oder medulläre Form der Pseudoleukämie?: Berliner klin. Wochenschr. 1877, No. 51 p. 748.
8. Askanazy, M.: Ueber acute Leukämie und ihre Beziehung zu geschwürigen Processen im Verdauungskanal: Virchow's Archiv, Bd. CXXXVII p. 19.
9. Wood, On the relation of Leukocythaemia and Pseudoleukämia: The Americ. Journal of the med. Sciences 1871 October.
10. Pepper: The Americ. Journ. etc. 1875 October.
11. Runeberg, J. W., Ein Fall von medullärer Pseudoleukämie: Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. XXXIII 1883, p. 629.
12. Litten, Ueber einen in medullare Leukämie übergehenden Fall von perniciöser Anämie: Berliner klin. Wochenschr. 1877, No. 19 und 20.
13. Waldstein, L., Ein Fall von progressiver Anämie mit darauffolgender Leukocytämie etc.: Virchow's Archiv Bd. XCI, 1883 p. 12.
14. Buch, H., Ein Fall von multipler primärer Sarkomatose des Knochenmarks etc. [Inaug. Diss.]. Halle 1873.
15. v. Rustizky, Multiples Myelom: Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, herausgeg. v. Hueter und Lücke Bd. III, 1873, p. 162.
16. Grawitz, P., Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankungen des Knochenmarks als Befunde bei perniciöser Anämie: Virchow's Archiv Bd. LXXVI, 1879, p. 353.
17. Marchand, F., Ein eigenthümlicher Fall von seniler Osteomalacie [allgemeiner Markhyperplasie mit Schwund der Knochensubstanz] Sitzungsber. des ärztl. Vereins zu Marburg: Berliner klin. Wochenschr. 1886 p. 486.
18. Kahler, Multiples Rundzellensarkom bezw. sog. Myelom: Wiener med. Presse 1889 (citirt nach Hammer: Virchow's Archiv Bd. CXXXVII p. 297).
19. Zahn, W., Ueber das multiple Myelom etc.: Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. XXII, 1885, p. 1.
20. Wieland E., Primär-multiple Sarkome der Knochen [Inaug.-Diss.]. Basel 1893.
21. Nothnagel, H., Ueber eine eingenthümliche perniciöse Knochenerkrankung [Lymphadenia ossium]: Festschrift für Rudolf Virchow Bd. II p. 153. 1891.
22. Hammer, Ueber primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber: Virchow's Archiv Bd. CXXXVII, 1894, p. 280.
23. Pel: Berliner klin. Wochenschr. 1885, No. 1 und 1887, No 35.
24. Ebstein, W.: Berliner klin. Wochenschr. 1887, No. 31 und No. 45.
25. Cohnheim, J., Vorlesungen über allgem. Pathologie, 2. Auflage Bd. I p. 718. 1882.

Fürstlich priv. Hofbuchdruckerei (F. Mitzlaff), Rudolstadt.

COUNTWAY LIBRARY
HC 3ZJX X